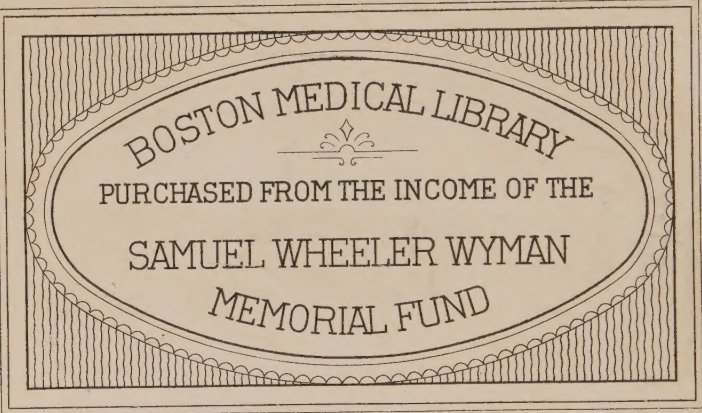


CRISTWAY LIBRARY



HC 2V1J H



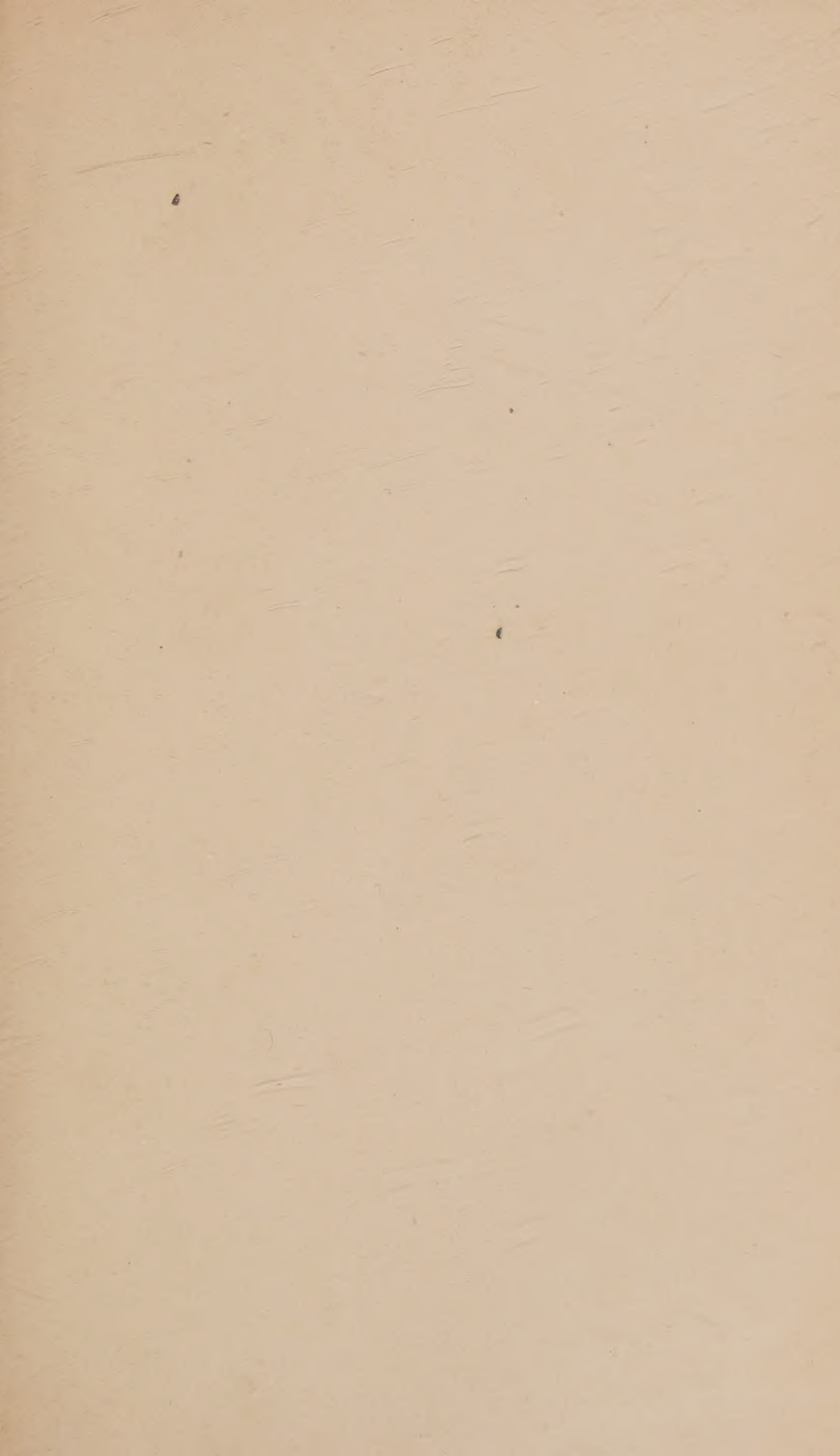
BOSTON MEDICAL LIBRARY  
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE  
SAMUEL WHEELER WYMAN  
MEMORIAL FUND



















# L'IMMUNITÉ

ET SES

19158

# APPLICATIONS

PAR

*e✓*  
R. BRUYNOGHE

PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN

---

2<sup>me</sup> ÉDITION

---

LOUVAIN  
LIBRAIRIE UNIVERSITAIRE  
A. UYSTPRUYST, ÉDITEUR  
10, RUE DE LA MONNAIE

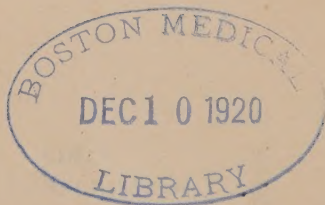
PARIS  
J. B. BAILLIÈRE & FILS  
ÉDITEURS  
RUE HAUTEFEUILLE, 19

1920

8.3.60

## ERRATA.

- p. 27. Dans les annotations biographiques (au bas de la page), (3) doit être remplacé par (2) et pour (3) il faut mettre : (3) *Flexner et Noguchi*. Studies from the Rockefeller Inst. vol. XIX, 1914.
- p. 45. Vers le bas il faut : Dès lors il est vraisemblable que l'immunité s'élabore dans cet organe que les microbes y soient amenés (par voie directe (tube digestif) ou par voie indirecte comme c'est le cas dans les inoculations intraveineuses ou sous-cutanées du vaccin.
- p. 244. Dernière ligne, au lieu de globinolyse, lire globulinolyse.



**BOSTON MEDICAL LIBRARY**  
IN THE  
**FRANCIS A. COUNTWAY**  
LIBRARY OF MEDICINE



## PRÉFACE.

La publication de ce manuel est le résultat de diverses considérations, dont, pour la justifier, il suffira de faire simplement l'exposé.

Les données actuellement acquises sur l'immunité et ses applications, sont éparpillées dans un grand nombre de revues disséminées, et parfois peu connues.

Tenant compte de l'importance grandissante de l'immunité dans l'enseignement médical actuel, il nous a paru désirable d'en voir condenser les notions éparses, en un ouvrage simple, que chacun puisse aisément consulter.

C'est ce que nous avons eu le dessein de réaliser dans ce manuel, avec l'espoir que notre travail sera utile, non moins qu'aux étudiants, aux médecins qui ne seraient pas encore suffisamment initiés à ces méthodes nouvelles.

Les spécialistes eux-mêmes, nous osons l'espérer, le consulteront avec profit à raison de la notation bibliographique jointe à notre exposé et qui leur permettra, en recourant aux divers travaux originaux, de se documenter à fond.

De cette notation, bien que nous n'ayons pas voulu éliminer les auteurs allemands, nous engageons cependant nos lecteurs à ne pas se fier aveuglément à leurs affirmations, à les contrôler plutôt avec soin et à voir jusqu'à quel point elles sont confirmées par les recherches des expérimentateurs plus pondérés et plus sincères.

Etant donné en effet que l'élite de la science allemande a pu, au cours de la guerre, affirmer sans la moindre enquête, que leurs hordes barbares ne commettaient pas de cruautés dans les pays occupés, alors que tout au contraire on les a vues, sous le commandement de leurs officiers de tous les grades, piller et incendier les villes et les campagnes, martyriser les populations civiles sans excepter les femmes et les enfants, la méfiance n'est-elle pas de mise ? Car, pour bien des savants de cette race, a-t-il fallu, avant d'émettre l'une ou l'autre opinion sur des phénomènes biologiques, plus de recherches de laboratoire qu'il n'a fallu de recherches et d'enquêtes à leurs quatre vingt treize pour affirmer devant le monde la conduite exemplaire de leurs troupes ?

Ce manuel sur l'immunité et ses applications est divisé en chapitres de longueur inégale d'après l'importance relative de la matière traitée. Nous avons cherché surtout à ne pas allonger le travail et à éviter les répétitions, mais il doit être entendu que ces chapitres se rattachent à l'ensemble et doivent s'éclairer mutuellement.

Nous avons à cœur, avant de terminer ces quelques lignes, d'adresser nos remerciements à tous ceux qui nous ont appuyé de leurs encouragements comme à tous ceux qui nous ont prêté leur concours.

Puisse ce travail contribuer à accroître le nombre des chercheurs dans ce domaine fécond de l'immunité, et ce au grand profit de l'humanité.

R. BRUYNOCHE.

Louvain, le 1 octobre 1919.

## CHAPITRE I.

### APERÇU GÉNÉRAL SUR L'IMMUNITÉ

#### Sommaire du chapitre I.

##### A) L'étiologie des maladies

- 1) microbes
- 2) organisme.

##### B) L'immunité

- 1) naturelle
- 2) artificielle ou acquise
  - a) vaccination
  - b) sérothérapie.

**L'Étiologie des maladies.** — Avant d'aborder l'étude de l'immunité, nous devons nous faire une idée exacte de l'origine des maladies.

On attribuait autrefois les maladies aux causes les plus diverses. La doctrine microbienne de Pasteur et de Koch a pour la première fois établi l'étiologie pathologique sur des bases solides. Toutefois, les protagonistes de la science nouvelle eurent le tort d'établir une relation trop étroite entre microbes et maladies.

En effet, on reconnut bientôt que les malades pouvaient encore, après leur guérison, porter en eux les germes pathogènes. Bien plus, il n'est pas rare de rencontrer des personnes bien portantes porteuses de bacilles : ces sujets, sans présenter eux-mêmes aucun trouble, peuvent transmettre les germes à des tiers. Les porteurs de germes interviennent, comme vous le savez, dans la propagation de presque toutes les maladies. Même certains microbes pathogènes, tel le pneumocoque, se retrouvent chez la



plupart des gens. Ils s'y comportent comme de simples saprophytes; et, ce n'est qu'en certaines circonstances qu'ils peuvent déterminer la pneumonie et d'autres affections du même ordre.

Les maladies ne sont donc pas une simple contamination de l'organisme; mais elles résultent de l'issue de la lutte entre les microbes et l'organisme.

Cette lutte dépend naturellement des deux facteurs en présence. En ce qui concerne le premier, divers éléments entrent en ligne de compte; et tout d'abord est à signaler la quantité de microbes. Ainsi, nous résistons très bien à un petit nombre de bacilles de la tuberculose. Au contraire, une quantité plus considérable déterminera fréquemment une infection.

La virulence constitue un second facteur important en ce qu'elle indique l'intensité de l'attaque que subit l'organisme. Elle mesure plus ou moins l'aptitude de l'organisme à en triompher. Il n'existe pas de caractères de distinction morphologique entre les microbes plus ou moins virulents, entre par exemple, tel staphylocoque pathogène et tel autre saprophyte. L'inoculation aux animaux seule peut nous en assurer, encore que imparfaitement, la virulence pour les animaux et pour l'homme ne correspondant pas toujours.

La virulence peut être due à la formation de toxines. C'est ainsi que les bacilles de la diphtérie qui secrètent des quantités considérables de toxine sont en règle générale plus virulents que ceux qui n'en produisent que peu ou pas.

Elle peut aussi être attribuable à la production d'aggressines, substances qui limitent et contrecarrent la résistance de notre organisme.

Enfin les microbes peuvent se protéger de façon ou d'autre contre la défense de l'organisme, par exemple par la formation d'une membrane. Pour prendre un exemple : les bacilles du charbon entourés d'une membrane ou

gaine sont beaucoup plus résistants et, de ce fait, jusqu'à un certain point plus virulents que ceux qui en sont privés.

La virulence des microbes est soumise à des variations quantitatives. C'est ainsi que la culture sur milieux artificiels diminue la virulence de certains microbes, alors que l'inverse se produit pour d'autres.

En ce qui concerne l'organisme, l'issue de la lutte dépend en premier lieu d'un ensemble de circonstances. Les privations, l'insuffisance d'air et de lumière, les grandes fatigues diminuent sa résistance. On a observé fréquemment dans l'armée française et ailleurs l'éclosion de cas de typhus consécutive à des exercices trop fatigants. Il s'agissait de porteurs de bacilles, dont les privations et les fatigues avaient diminué la résistance aux germes.

La lutte dépend encore de la réceptivité de l'organisme lui-même, lequel peut jouir d'une certaine immunité.

**Immunité.** — Par immunité on entend l'état naturel ou acquis dans lequel l'organisme présente une résistance anormale, exagérée, aux infections et aux intoxications.

**Immunité naturelle.** — Tout d'abord, il existe une immunité naturelle c'est-à-dire une immunité qui n'est pas acquise de façon artificielle.

Elle peut être absolue ou relative. Comme exemple d'immunité naturelle absolue chez l'homme, citons notre manque de réceptivité pour la péripneumonie des bovidés. Dans l'immunité relative, l'organisme offre une résistance qui toutefois est insuffisante dans certains cas pour prévenir la maladie.

Cette immunité normale peut dater de la naissance. Elle est alors fréquemment transmise par hérédité. Pour la plupart nous possédons une certaine immunité contre la rougeole et la scarlatine. Elle peut être absolue à la naissance, et diminuer dans la suite. Nul n'ignore, en effet, que

les nourrissons sont réfractaires à ces deux maladies. S'il nous arrive de contracter l'une ou l'autre dans la suite, elles ont en général une évolution assez bénigne. Par contre, ces maladies produisent une mortalité très élevée quand elles se présentent dans des milieux dépourvus de toute immunité, comme c'est le cas par exemple dans les pays jusque là indemnes de ces contagies. En l'occurrence, ces personnes ne bénéficient d'aucune immunité héréditaire contre les affections en question.

Le contact fréquent avec un matériel contaminé peut aussi, lorsque la quantité de microbes n'est pas trop considérable, nous assurer une certaine immunité. Nous y reviendrons plus loin.

Il ne faut pas exagérer l'importance de la prédisposition en matière de maladies. On a prétendu que les nègres étaient, plus que les blancs, sujets à contracter la maladie du sommeil. Dans l'espèce, il ne faut pas oublier combien minime est la proportion de blancs dans les régions où règne la maladie. Il faut aussi tenir compte du fait que les vêtements protègent avantageusement les blancs contre la piquûre des insectes, ce qui n'est pas le cas pour les noirs.

Souvent aussi on parle d'hérédité en matière de tuberculose. L'interprétation exacte est pourtant bien simple. Si les membres d'une famille dont l'un est tuberculeux sont si susceptibles de le devenir à leur tour, c'est avant tout parce qu'ils sont plus exposés que d'autres par leur commerce constant avec le malade.

L'immunité naturelle peut s'étendre à toute une espèce, à une race, ou bien être l'apanage exclusif d'un individu.

C'est ainsi que l'homme résiste à la peste bovine; et les animaux à la scarlatine. Les ruminants sont réfractaires à la morve; les poules, au tétanos,

En fait de races, les moutons d'Algérie résistent beaucoup mieux à la clavelée et au charbon que ceux d'Europe. Il en est de même pour les porcs du Yorkshire en ce qui concerne le rouget.



Dans les épidémies de choléra, on a constaté que certains individus ne contractaient pas la maladie quoiqu'ils s'exposassent plus que d'autres à la contagion. Il faut rattacher ici l'immunité soit à l'hérédité, soit à une résistance acquise par une maladie antérieure ou le plus souvent même par une atteinte légère passée inaperçue.

L'immunité naturelle résulte de la défense que les tissus et sucs digestifs opposent aux bactéries, de la phagocytose ainsi que du pouvoir bactéricide du sang. Le détail de ce mécanisme sera expliqué plus loin.

Le plus souvent cette immunité naturelle n'est que relative. La plupart des animaux ne résistent pas à l'envahissement de fortes quantités de contagion. Il en est de même si l'inoculation est plus parfaite, telle par exemple l'introduction directe de toxine tétanique dans la matière cérébrale des poules. Ces animaux ne sont réfractaires au tétanos que pour autant que l'injection de la toxine ne se fasse pas directement dans leur substance cérébrale, l'introduction directe amène chez eux la même intoxication que chez les animaux réceptifs.

On s'explique assez difficilement la résistance de certains animaux aux toxines. Il ne peut être question ici d'antitoxines naturelles. En effet, on n'en décèle jamais dans leur sang. Voici comment la « théorie des chaînons latéraux » d'Ehrlich (1) explique ce phénomène. De deux choses l'une : ou ces animaux n'offrent pas de récepteurs, ou les toxines se fixent sur des cellules insensibles. Ainsi, les crocodiles n'ont pas de récepteurs pour la toxine tétanique. Plusieurs mois après une injection, leur sang renferme encore la toxine à l'état de liberté. L'inoculation de ce sang à d'autres animaux sensibles déterminera chez ces derniers la maladie caractéristique. Les poules aussi sont insensibles à la toxine tétanique. Toutefois, elles ne bénéficient pas de la même immunité. En effet, si, quelques

---

(1) Ehrlich : Klin. Jahrb. VI 1897.

heures après l'injection, on inocule des animaux avec un échantillon de leur sang, ces derniers ne présentent aucun symptôme. Il faut donc admettre que la toxine s'est fixée, et cela sur des cellules insensibles. Ajoutons que cette interprétation, tout en étant très ingénieuse, ne constitue qu'une hypothèse et n'a de valeur que pour autant qu'elle nous facilite la compréhension des faits énoncés.

**Immunité artificielle ou acquise.** — On avait constaté depuis longtemps que certaines maladies se présentaient rarement plus d'une fois chez un même individu. Cette constatation s'était imposée d'une façon si suggestive à l'esprit de Jenner dans les cas de fièvres éruptives, que ce savant y trouva le point de départ de son traitement préventif de la variole à l'aide du virus atténué. Dans la suite, Pasteur, Koch et d'autres se servirent de la même méthode pour l'obtention d'autres vaccins.

L'immunisation active détermine chez l'homme et les animaux la production de substances de défense se formant presque toujours dans leur sérum à l'état de liberté. Il résulte de ceci qu'on peut aussi provoquer l'immunisation dans un organisme par simple injection du sérum d'animaux vaccinés. C'est la base de la sérothérapie.

Avant de passer à l'étude des applications des deux méthodes, il ne me semble pas inutile d'établir nettement la distinction entre immunités active et passive, entre vaccination et sérothérapie.

Dans *l'immunisation active* c'est l'organisme lui-même qui fournit les substances de défense. Leur formation ne succède pas immédiatement à l'inoculation du vaccin. Le plus souvent on peut remarquer au contraire comme premier effet une diminution de résistance de l'organisme. Il lui faut 8-10 jours pour produire une surabondance de substances utiles à sa défense.

Il s'ensuit que ce mode d'immunisation ne trouve pas son application dans le traitement des affections aiguës.

Dans l'espèce, l'évolution normale devancerait l'immunisation. Bien plus, la phase négative consécutive à l'inoculation pourrait constituer à elle seule un danger de plus pour le malade. Il serait donc illogique de vouloir traiter par exemple un érysypèle aigu par injection de microbes tués.

L'immunisation active n'est applicable qu'aux maladies dont la durée du stade d'incubation ou dont l'évolution permettent d'espérer quelque bénéfice de cette production un peu tardive des anticorps.

Le plus souvent même elle ne sert que de mesure préventive susceptible d'augmenter la résistance des personnes qui sont exposées à des dangers de contagion répétés.

Une seconde particularité de l'immunisation active nous prouve pourquoi il faut dans le cas précité, la préférer à l'immunisation passive, c'est-à-dire à la sérothérapie.

En effet, si l'immunisation active a le défaut de n'être pas immédiate, elle a au contraire l'avantage d'être durable.

Pourquoi en est-il ainsi? En d'autres termes, pourquoi la vaccination augmente-t-elle la résistance de l'organisme pendant des mois, des années? C'est parce que ce sont nos cellules elles-mêmes qui fournissent les anticorps par réaction contre l'antigène.

Il existe, comme vous savez, une affinité réelle entre cellules sensibles et antigène, affinité que la « Seitekettentheorie » d'Ehrlich met sur le compte de récepteurs cellulaires. Comme conséquence immédiate, l'union de l'antigène avec les cellules sensibles détermine une diminution des récepteurs. Mais, celle-ci est suivie dans les cas heureux d'une régénération qui, d'après la loi de Weigert, compense abondamment la perte. Les récepteurs surnuméraires ne demeurent pas tous fixés aux cellules. La plupart même s'en détachent, et passent dans le torrent circulatoire où ils vont produire l'immunité.

Remarquons bien que ces substances, produites par l'organisme, ne lui sont donc pas étrangères. Leur présence ne détermine de la part de l'organisme aucune réaction tendant à les éliminer et les détruire, comme c'est le cas pour les substances introduites par injections de sérum.

Enfin, supposons que les circonstances amènent la consommation des substances d'immunisation. A ce déficit encore peut succéder une régénération, bien entendu si les cellules elles-mêmes ne sont pas anéanties par une contamination excessive.

Nous ne connaissons pas les cellules productrices des anticorps. Il est probable que la plupart de nos cellules peuvent y contribuer pourvu qu'elles subissent l'influence de l'antigène ou de ses dérivés.

Quant aux manifestations réactionnelles générales qui suivent l'inoculation de l'antigène, il est établi que l'élévation thermique qui succède généralement à ces injections, n'exerce aucune influence sur la production des anticorps, étant donné que les animaux dont on prévient la réaction thermique d'une façon ou d'une autre fournissent des sérums aussi actifs que ceux qui ont présenté à la suite de l'inoculation du vaccin des températures plus ou moins fébriles (1).

Passons à l'*immunité passive*. Celle-ci suit immédiatement l'injection ou tout au moins la résorption du sérum. D'où il suit qu'elle trouve son application dans le traitement curatif des affections aiguës. Elle peut encore servir de moyen préventif à l'usage des infirmiers qui auront à entrer immédiatement en contact avec les malades. L'immunisation active n'est pas toujours applicable dans ce cas.

La sérothérapique ne confère qu'une immunité passagère, se limitant le plus souvent à 8-10 jours, La raison en est bien simple. Les anticorps proviennent ici d'un autre

---

(1) Lemaire. Arch. de pharmacodynamie. 1898.

organisme, d'espèce différente (cheval). Ils sont donc étrangers à nos tissus. Aussi subiront-ils le sort commun réservé aux substances étrangères à nos tissus.

L'injection de globules rouges à des animaux d'espèce différente détermine dans leur sérum la formation d'hémolysines, anticorps amenant la dissolution et l'élimination des globules.

L'injection de sérum étranger détermine la formation de substances de défense susceptibles de le précipiter et de l'éliminer. Ces anticorps se forment aussi bien à la suite d'injections de sérum anti-infectieux qu'à la suite de l'inoculation de sérum de cheval ordinaire. Dans ce cas, ils déterminent la précipitation à la fois des albumines et des substances immunisantes. Toutefois, il est à remarquer que les précipitines demandent quelques jours pour se former. Dans l'entretemps le sérum peut exercer son action thérapeutique.

Il est évident que l'immunité serait plus durable si on se servait de sérum de la même espèce. En effet, on a constaté dans la sérothérapie antidiphtérique que les lapins accusent plus longtemps la présence des antitoxines si l'on se sert de sérum antidiphtérique de lapin.

L'immunité ne laisse pas cependant d'être peu durable, même dans ce cas, en raison de l'absence de régénération des anticorps. Il en est autrement dans l'immunisation active, dans laquelle les cellules de l'organisme intéressé fabriquent elles-mêmes les substances de défense sous l'excitation de l'inoculation.

Après ce court aperçu des deux méthodes d'immunisation, passons à l'étude de l'immunité active dans ses diverses applications.

---



## CHAPITRE II.

### LES VACCINATIONS.

#### Sommaire du chapitre II.

##### **I. Vaccination contre les maladies à virus.**

1<sup>o</sup> Vaccination antivariolique.

2<sup>o</sup> Vaccination contre les maladies à virus des animaux.

3<sup>o</sup> Vaccination antirabique.

4<sup>o</sup> Vaccination contre la poliomyélite.

Les microbes dont la présence échappe à nos méthodes optiques d'investigation constituent la classe des virus. La variole, la rage et quelques autres maladies encore sont causées par des virus.

Nous commençons à dessein par l'étude de ces maladies. Ce n'est pas qu'elles nous soient le mieux connues. Mais elles ont fourni les premiers essais d'immunisation active, et elles ont été le point de départ de toute la vaccinothérapie.

##### **I. De la vaccination comme moyen préventif contre la variole.**

C'est en 1798 que Jenner (1), dans un mémoire resté célèbre, proclama la valeur préventive des inoculations du pus provenant des pustules de bovidés. Cette découverte se répandit en peu d'années par toute l'Europe et rencontra partout un accueil enthousiaste. Aussi, dès le début du XIX<sup>e</sup> siècle, vit-on naître un peu partout des installa-

---

(1) *Edw. Jenner* : « Inquiry into the Causes and Effects of Variolae-Vaccinae », London 1798.

tions affectées à la production du vaccin. Déjà à cette époque, plusieurs Etats rendirent même la vaccination obligatoire : la Bavière en 1807 ; le Bade en 1815 ; le Wurtemberg en 1818.

La variole, qui exerçait jusque là dans la société des ravages considérables, fut réduite ainsi à des proportions minimales. C'est à peine s'il se présenta encore ça et là quelques cas isolés, donnant parfois naissance à des épidémies localisées dans les endroits où la vaccination et revaccination étaient faites avec moins d'exactitude et de soins. Il est à noter que la revaccination s'impose, du fait que l'immunité conférée par l'inoculation de vaccin ne se maintient guère plus de 7 ans.

Quelle est la nature du vaccin et *comment le prépare-t-on ?*

Dans son mémoire de 1798 Jenner établit une relation étroite entre la variole bovine et humaine. Il n'alla pas toutefois jusqu'à affirmer leur identité. C'est dans une feuille médicale de Salzbourg de l'an 1807 que se trouve relaté le premier essai de transmission. Gassner, un médecin légiste bavarois, avait réussi à communiquer la variole humaine à 11 vaches ; et, en inoculant le virus de ces vaches à des enfants, il était parvenu à leur communiquer des pustules de vaccine. Neumann, Billing, Mac Pherson et d'autres vinrent confirmer ces résultats.

L'identité de ces deux maladies ne fut pas admise par tous. Aussi voyons-nous dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle se former deux camps à ce sujet.

L'école de Chauveau (1) opina pour la différence de nature des deux contagions. L'autre au contraire, se basant sur les recherches de Fischer (2) et de Haccius (3) se rallia à la conception de Gassner et reconnut comme contagé, à

---

(1) *Chauveau* : « Compte-rendu hebdomadaire de la Société de l'Académie des Sciences », 1868, T. LXVI.

(2) *Fischer* : « Über Variola und Vaccina und Züchtung der Variola-Vaccine lymphæ ». Karlsruhe, 1892.

(3) *Haccius* : « Variole-Vaccine ». Genève 1892.

la fois de la variole humaine et bovine, celui de la variole humaine.

Les bovidés ne sont pas les seuls à pouvoir contracter la maladie. Le cheval, l'âne, le lapin, le cobaye, le chameau, le buffle et le singe sont sensibles aussi. D'après l'opinion fondée de Bollinger (1), la variole n'est pas une maladie originelle de ces animaux. Ils la contractent par contamination directe ou indirecte au moyen du virus humain. Ce dernier devient vaccine en subissant en eux une modification ou atténuation. Il est cependant à noter que la transmission directe au singe (2) n'atténue pas le virus d'une façon suffisante. La transmission à l'homme de la vaccine ainsi obtenue y détermine en effet, non un bouton, mais une éruption étendue comme c'est le cas dans la transmission directe d'homme à homme.

Dans la préparation du vaccin on se sert le plus souvent de veaux dont l'état de santé a été préalablement reconnu. Bien plus, le vaccin n'est délivré au public qu'après abattage et autopsie de l'animal.

C'est à la paroi abdominale qu'on inocule d'ordinaire les animaux. A cet effet, la peau est rasée, lavée et désinfectée. On porte le vaccin dans les lignes de scarifications qu'on a soin de ne pas faire saigner. L'application d'un bandage empêche la souillure du champ. On recueille le vaccin avant la suppuration des pustules, soit 5-6 jours après l'inoculation.

On se sert pour le raclage de curettes aseptiques. Le produit est porté dans de l'eau glycinée stérile. On additionne et mêle ordinairement une partie du produit avec trois parties de glycérine. Le mélange obtenu constitue la lymphé glycinée.

E. Müller (3) préconisa l'addition de glycérine parce

---

(1) *Bollinger* : « *Über Menschen- und Tierpocken* ». Leipzig, 1887.

(2) *Brinkerhoff-Tyzzar and Councilman* : « *Studies from the Rockefeller Institute* », vol. V, 1905.

(3) *Dr E. Müller* : *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1866, n° 13.

qu'elle assure la conservation et la pureté du produit.

Pour se débarrasser éventuellement des microbes étrangers on peut aussi se servir de la filtration à la bougie Chamberland, de la centrifugation ou des vapeurs de chloroforme (1) ou d'éther ainsi qu'il résulte des recherches récentes de Fornet (2).

**Technique de la vaccination.** — On utilise habituellement pour la vaccination la lymphe glycinée (3). Joyeux (4) a récemment proposé pour les pays chauds la lymphe desséchée plus facile à garder active sous les tropiques que la précédente.

À l'origine, Jenner se servait du produit des pustules de personnes vaccinées. Cette méthode est tombée en désuétude. En effet, l'enfant qui fournissait le vaccin pouvait héberger d'autres germes. On craignait de les transmettre de cet enfant à d'autres.

L'inoculation se fait de préférence au bras. On pratique quelques scarifications superficielles, entamant à peine le derme et on y introduit avec la lancette un peu de lymphe.

La réaction spécifique s'établit à la fin du troisième ou au commencement du quatrième jour. Le rebord des petites plaies d'inoculation est rouge. Alors prennent naissance de petites papules qui se surmontent le sixième ou septième jour de vésicules à contenu plus ou moins clair. Elles atteignent leur plus beau développement le huitième ou neuvième jour.

---

(1) *Nyland* : « Die Abtötung von Bakterien in der Impflymphe mittelst Chloroform. » *Arch. für Hygiene*, 1906, Bd LVI.

(2) *Fornet* : « *Communic. au congrès de Londres* ». 1913.

(3) Peut-être pourra-t-on, dans un avenir rapproché, utiliser avec le même succès le produit de culture in vitro de la vaccine. D'après Fornet il est possible de la cultiver en anaérobiose sur sérum de bœuf. Ce fait confirmé par Belin (*C. R. de la Soc. de biologie* 1913) est contesté par Seifert (*D. M. Wochenschr.* 1914).

(4) *Joyeux* : *C. R. Soc. de biologie*, 1909, p. 624.

Ensuite, le contenu devient louche. La partie médiane des vésicules s'ombilique et se creuse. Enfin, les pustules se flétrissent et se dessèchent. Les croûtes s'éliminent au cours de la quatrième semaine, laissant après leur chute les cicatrices typiques.

L'évolution des vésicules s'accompagne couramment d'un peu de fièvre s'étendant du sixième au huitième ou neuvième jour. Parfois même on observe une légère ascension fébrile dès le soir de la troisième journée.

L'immunité s'installe dix à douze jours après l'inoculation.

Il n'est pas nécessaire que l'inoculation se fasse à la peau. Calmette et Guérin (1) et Knoepfelmacher (2) ont démontré qu'on pouvait aussi bien procéder par injections sous-cutanées.

L'inoculation confère une immunité remarquable, sinon absolue. Même en cas d'atteinte, les personnes vaccinées ne présentent jamais qu'une variole atténuée. Toutefois ce serait une erreur d'oser prétendre que les vaccinés ne possèdent plus de réceptivité pour le vaccin. Les observations cliniques de von Pirquet (3) démontrent que la revaccination s'accompagne d'une réaction, plus rapide et plus voilée que dans le cas d'une première vaccination. D'après Netter et Porak (4), la revaccination ne s'accompagne d'aucune réaction chez les rougeoleux à cause de l'anergie propre à cette affection. Cette anergie (absence de la faculté de réagir) pourrait à la rigueur, de l'avis des auteurs précités, être utilisée dans un but de diagnostic, étant donné que tous les enfants ont subi la vaccination et qu'en conséquence on peut toujours les soumettre à la revaccination pour rechercher l'anergie en question.

---

(1) Calmette et Guérin : Ann. Inst. Pasteur, 1901.

(2) Knoepfelmacher : Wiener mediz. Wochenschr. 1906, n° 45.

(3) v. Pirquet : « Klinische Studien über Vaccination und Vaccinale Allergie. Leipzig, 1907.

(4) Netter et Porak : C. R. de la Soc. de Biologie. 1912, vol. I.





Pustules de vaccine



Revaccination



D'après nous, ce procédé n'a de l'intérêt qu'au point de vue théorique, étant donné que cliniquement l'affection est d'un diagnostic relativement facile.

La nature intime de l'immunité variolique nous échappe. Beclère, Chambon et Menard (1) ont signalé dans le sérum des organismes vaccinés la présence d'anticorps susceptibles de neutraliser et d'inactiver le vaccin.

La quantité d'anticorps n'est cependant jamais, même dans le cas d'animaux hautement immunisés, assez considérable pour permettre le traitement sérothérapique. (2) Tessier et Marie (3) sont à ce sujet d'une autre opinion.

Ces anticorps peuvent traverser le placenta. Aussi, l'enfant, né d'une mère atteinte de petite vérole pendant la grossesse, est-il réfractaire à la maladie. (4)

Il est toutefois à remarquer que l'immunité anti-variolique ne dépend pas exclusivement de la présence dans le sang des anticorps en question, étant donné que l'immunité persiste encore un certain temps après leur disparition. Même en l'absence d'anticorps dans un sérum, une mère vaccinée peut encore transmettre une immunité passagère à son enfant.

Tout porte à croire que d'autres facteurs, dont la nature et le mécanisme nous sont inconnus, entrent ici en ligne de compte.

En général les nourrissons ne réagissent pas à la vaccination. Cette immunité ne laisse pas d'être passagère et disparaît après peu de mois.

Il est donc inopportun de vacciner les nouveaux-nés, sauf en cas d'épidémie. Mieux vaut attendre la disparition

---

(1) *Beclère, Chambon et Menard* : Ann. Inst. Pasteur, 1896, X.

(2) *Landmann*, Zeitschr. für Hygiene, 1894, T. XVIII.

(3) *Tessier P. Marie P. L.* — Essais de sérothérapie variolique. C. R. de l'Ac. des sciences. T. 155 p. 1537.

(4) *Kolle und Hetsch* : « Die Experimentelle Bakteriologie » 2<sup>e</sup> Edition, p. 664.

de l'immunité congénitale. De la sorte l'enfant réagira, et l'immunité active pourra se faire.

## 2. Immunisation contre les maladies à virus des animaux.

D'autres tentatives d'immunisation surgirent à la suite des recherches de Jenner sur la variole et la vaccine. L'étude de la péripneumonie, de la peste bovine, de la peste porcine, de la stomatite aphteuse, etc., sort du cadre de notre ouvrage. Elle est du domaine de l'art vétérinaire.

Qu'il nous soit permis toutefois d'en donner ici un court aperçu.

**Péripneumonie des Bovidés.** — C'est à un médecin belge, le Docteur Willems (1) de Hasselt, que revient l'honneur d'avoir pratiqué le premier cette vaccination, et cela, même avant les recherches géniales de Pasteur,

Willems a établi que la péri-pneumonie appartenait en propre aux bovidés et qu'elle pouvait se transmettre expérimentalement par inoculation du liquide d'œdème des animaux morts par contagion.

L'évolution de la maladie ainsi obtenue varie avec l'endroit de l'inoculation. L'injection du liquide sous la peau de l'encolure ou de la poitrine détermine une forte infiltration des tissus à l'endroit de l'inoculation, suivie ordinairement d'infiltration en masse du tissu conjonctif pulmonaire et de mort. Au contraire l'injection, pratiquée dans la queue de l'animal, ne donne guère qu'une tumeur sans conséquence. Les troubles généraux sont minimes et disparaissent en peu de jours. L'animal est devenu réfractaire.

L'inoculation de Willems ne tarda pas à devenir l'objet d'essais de vaccination préventive. Les injections entrèrent

---

(1) *Willems*, Communic. à l'Acad. royale de Méd. de Belgique, 1852.

dans la pratique courante à partir du moment où on put assurer la conservation du virus péri-pneumonique. Nocard (1) obtint cette conservation en ajoutant au liquide de l'œdème pulmonaire, une trace d'acide phénique (1/2000) et en plaçant ce mélange dans la glacière, dans des ampoules scellées. Dans ces conditions, le virus garde sa virulence durant des mois. Actuellement la question de la conservation de ce virus n'a plus le même intérêt, étant donné qu'on le cultive aisément *in vitro* (2).

Quant à la nature de l'immunité ainsi obtenue, tous les auteurs sont d'accord pour admettre que le sérum de ces animaux ne contient guère de substances actives (neutralisantes ou germicides) contre le virus en question. Aussi toutes les tentatives de sérothérapie n'ont abouti qu'à des échecs.

Il eût été désirable pour le traitement, d'obtenir une atténuation du virus. Les recherches effectuées dans ce sens par Schmidt (3) au moyen du chauffage et par Schütz et Steffen (4) par voie de dilution n'aboutirent pas.

L'expérience clinique nous apprend que l'immunité obtenue de la sorte est passagère. Après peu de mois les animaux la perdent complètement. Étant donné l'allure chronique de la plupart des cas, la menace de contamination peut toujours reparaitre. Aussi la prophylaxie par vaccination a-t-elle été abandonnée. On préfère abattre les animaux malades et supprimer ainsi toute chance de propagation par destruction même du contag.

---

(1) Nocard : « Moyen simple de conservation du virus péri-pneumonique. » Bull. de la Soc. cent. de méd. vétérin., 1892.

(2) Bordet. Annales de l'Inst. Pasteur, 1910 p. 161.

Borrel, Dujardin-Beaumetz, Jeantet et Jouan. Le microbe de la Péri-pneumonie. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1910 p. 168.

(3) A. Schmidt : Deutsche tierärztl. Wochenschrift, 1892, n° 30.

(4) Schütz et Steffen : Arch. für Wiss. und prakt. Tierheilkunde. 1892, Bd. XV.





mais son infectiosité serait atténuée par certaines substances de la bile qui empêcheraient le virus injecté d'opérer une infection générale. Les substances toutefois ne se trouvent pas dans la bile normale, puisque l'addition de celle-ci à du virus ne produit aucune réduction de l'infectiosité. Celle-ci ne s'obtient que pour autant que le virus soit en contact et éliminé dans la bile de l'animal atteint.

Quoiqu'il en soit les substances anti-infectieuses de la bile des animaux malades ne peuvent pas être identifiées avec les anti-corps connus en immunité. En effet, le virus éliminé avec la bile est atténué dès les premiers jours, à un moment donc où l'organisme n'a pas encore pu fabriquer des substances d'immunisation. Celles-ci en réalité n'apparaissent dans le sang des animaux qu'une dizaine de jours après l'inoculation du vaccin.

Comme Theiler (1) et d'autres l'ont démontré, on peut en répétant et en augmentant progressivement les doses de virus injectées, produire chez les animaux traités une immunité telle que leur sérum contienne suffisamment de substances immunisantes pour servir suivant les circonstances dans un but curatif ou préventif.

Pour terminer cette question, nous dirons encore que la méthode de vaccination actuellement la plus recommandée est la méthode mixte (2), consistant à inoculer simultanément aux animaux à un endroit donné une cinquantaine de centimètres cubes de sérum d'un animal hyper-vacciné et à un autre endroit environ 1 centimètre cube de sang virulent. On obtient ainsi une immunité très élevée sans que les animaux inoculés soient exposés à s'infecter au cours de la vaccination. D'après Kolle et Turner (3) les accidents au cours de cette vaccination ne dépassent pas 1 à 2 pour cent. Ces auteurs ont toutefois constaté que les

(1) Theiler : Deutsche tierärztl. Wochenschr., 1898.

(2) Danysz et Bordet. Cités dans l'ouvrage de Kolle et Wassermann.

(3) Kolle et Turner : Zeitschr. für Hyg. und Inf., vol. 29 1898.

vaches pleines soumises à cette immunisation avortent assez fréquemment à la suite de ces injections. Pour ces cas la sérothérapie préventive est indiquée.

**Peste Porcine.** — Dorset (1) a constaté le premier que les animaux qui ont survécu à l'infection naturelle ou artificielle, sont devenus immunisés, au point de résister aux inoculations d'épreuve avec des doses élevées de virus.

Toutefois toutes les tentatives pour conférer de l'immunité préventive aux porcs par des injections de virus tué ou atténué n'aboutirent pas. Comme procédés d'atténuation, on a essayé l'influence de la chaleur, de la dessiccation et de certaines substances chimiques ainsi que les passages dans des animaux d'espèce différente.

Des résultats favorables ont été obtenus par la sérothérapie et la séro-vaccination.

En effet, le sang des animaux guéris contient assez de substances de défense pour conférer aux porcs qui en subissent l'injection, un certain degré de résistance contre la maladie. Le résultat est évidemment plus net, quand on utilise à cet effet le sérum d'animaux guéris qui ont subi dans la suite des injections répétées de virus pour augmenter leur immunité. D'après Uhlenhuth, (2) 20 à 30 centimètres cubes d'un semblable sérum suffisent pour conférer aux porcs une immunité de plusieurs mois. Il est à remarquer qu'il s'agit ici d'une injection de sérum de porc et non d'un sérum hétérogène. Cette particularité permet de comprendre la raison de la persistance relative de cette immunité passive.

En Amérique, on vaccine les porcs contre la peste en leur injectant au même moment à des endroits différents du corps, une vingtaine de centimètres cubes de sérum et 1 à 5 centimètres cubes de sang virulent. On obtient ainsi une immunité encore plus persistante et plus accusée.

---

(1) Dorset. The vet. Journal 1909.

(2) Uhlenhuth. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1911.

**Stomatite aphteuse.** — Les vieilles recherches de Loeffler et Frosch (1) avaient établi qu'il existe dans le sérum des animaux guéris des substances aptes à neutraliser l'action de ce virus.

Au cours de ces dernières années on a fait de nombreux essais de vaccination et de sérothérapie mais comme Lucet (2) dans un aperçu général publié en 1911 le fait remarquer, tous ces essais n'ont fourni que des résultats peu probants.

La Commission italienne instituée pour étudier cette question émet à ce sujet un avis moins défavorable.

Terni conseille de renforcer l'immunité acquise à la suite d'une première atteinte naturelle ou artificielle, par des inoculations successives de virus aphteux.

Il s'agit en somme d'une méthode de vaccination avec le virus naturel qui est appliquée aux jeunes animaux à un âge où la maladie initiale transmise naturellement ou artificiellement ne cause pas de dommages sensibles et guérit assez facilement.

Grâce aux inoculations consécutives, on en fait généralement trois à 10 jours d'intervalle, on assure aux animaux une immunité plus durable et on les met ainsi comme vaches laitières à l'abri des récidives.

Enfin signalons encore les essais de vaccination pratiqués avec le virus contenu dans le sang des animaux malades. En faisant trois ou quatre inoculations appropriées, Cosco a obtenu une immunité suffisante pour protéger les vaches contre la contagion naturelle. Il est à remarquer toutefois que d'après la communication de la Commission, les essais n'ont pas été assez nombreux pour émettre un avis définitif au sujet de la valeur de ce procédé.

---

(1) Loeffler et Frosch : Centralbl. für Bakt., vol. 22 1897.

(2) Lucet : Paris médical. 1911 n° 29.

*Dr Lutrario* : L'aphtisation du bétail dans un but prophylactique.  
Off. internat. d'Hygiène publique 1919 n° 3.

### 3. Immunisation contre la rage.

La rage s'observe le plus fréquemment chez les chiens et les loups. Le contagé siège dans la salive des animaux atteints et se transmet à l'homme par morsure ou par lèchement de plaies.

Les symptômes éclatent lorsque la transmission par voie nerveuse (1) au système nerveux central s'est effectuée. Le stade d'incubation a une durée inconstante, variant de quelques jours ou semaines à plusieurs mois. Elle dépend de l'éloignement et de la richesse en terminaisons nerveuses de l'endroit où la morsure a été faite.

Il ressort des recherches géniales de Pasteur (2) et de ses collaborateurs que le système nerveux central et plus spécialement la moëlle allongée renferment la plus grande quantité de virus et se prêtent donc le mieux à la transmission de la maladie.

L'inoculation subdurale ou intracérébrale d'un lapin au moyen d'une faible quantité d'émulsion de moëlle allongée de chien rabique détermine la mort de l'animal endéans les trois semaines. La même expérience, pratiquée sur un deuxième lapin au moyen de la moëlle du premier, amène une réduction du stade d'incubation et une mort plus rapide. De cette façon Pasteur est parvenu, par passages successifs, à obtenir un virus capable de tuer un lapin au bout de six à sept jours. La moëlle de ce dernier animal constitue le « virus fixe », ainsi dénommé parce qu'il n'est plus possible d'en exalter la virulence.

Ce virus fixe sert aux essais d'immunisation active.

Pasteur avait remarqué que les chiens, injectés journellement au moyen d'une certaine quantité d'émulsion médullaire virulente plus au moins desséchée (de 1 à 14 jours),

---

(1) *Di Vista et Zagari*: « Sur la transmission de la rage par voie nerveuse. » Ann. Inst. Pasteur, III, 1889.

(2) *Pasteur*, C. R. de l'Acad. sc. 1881-82-84-85-86, Ann. Inst. Pasteur 1887-1888.



devenaient réfractaires à la rage. Il exposa un certain nombre de chiens à la morsure d'un animal rabique. Les 23 chiens traités par sa méthode ne présentèrent aucun symptôme. Par contre les animaux témoins contractèrent la maladie dans la proportion de 60 p. c.

Peu de temps après, le même savant démontrait que les inoculations présentaient aussi une valeur curative en cas de morsure.

Cette découverte se trouve à la base du traitement curatif de la rage humaine. Le premier essai fut pratiqué en 1885 par Vulpian et Grancher.

La méthode devint dans la suite d'une application universelle; et les succès enregistrés dans tous les Instituts-Pasteur d'Europe vinrent confirmer la haute valeur et l'innocuité du traitement.

Babès publia en 1906 une statistique globale des résultats obtenus dans les divers Instituts anti-rabiques, dans le courant des années 1903, 1904 et 1905.

	Nombre d'immunisations	Mortalité p. c.
Paris	2110	0,4
Berlin	935	1,28
Vienne	763	1,04
Budapest	865 8	0,77
Bucarest	3091	0,12

Les indications de Pasteur relatives au traitement sont encore suivies à l'heure actuelle. On injecte tous les jours une certaine quantité d'émulsion médullaire plus ou moins virulente dans la paroi abdominale des patients. La moëlle dont il est question ici provient de lapins d'un poids variant de 1500 à 2000 grammes, morts à la suite de l'injection subdurale de virus fixe. L'enlèvement s'effectue im-

médiatement après le décès, et doit satisfaire à toutes les exigences de l'aseptie. Dans la vaccination on se sert au début de moëllles ayant subi une dessiccation de 14 jours. Plus tard on livre graduellement de la moëlle de moins en moins desséchée, pour finir par administrer le produit frais.

Voici la ligne de conduite suivie à cet égard par l'Institut Pasteur de Paris :

Date du traitement	Durée de la dessiccation sur KOH	Quantité d'émulsion injectée (1 p. de moëlle + 1 p. d'eau)
1	13-14	3 cm <sup>3</sup>
2	12-11	»
3	10-9	»
4	8-7	»
5	6-6	2 cm <sup>3</sup>
6	5	»
7	5	»
8	4	»
9	3	1 cm <sup>3</sup>
10	5	2 cm <sup>3</sup>
11	5	»
12	4	»
13	4	»
14	3	»
15	3	»
16	5	»

L'application de ce schéma subit quelques modifications selon la gravité du cas, c'est-à-dire d'après l'endroit de la morsure et le temps écoulé avant l'intervention. Elle varie aussi suivant que l'animal qui a mordu est rabique avéré ou simplement soupçonné de rage.

Le diagnostic se base sur l'examen des symptômes cli-

niques et l'allure de la maladie. La rage affecte deux formes chez l'animal : la forme silencieuse ou mue et la forme furieuse. Elle est toujours mortelle. L'animal succombe endéans les trois à six jours.

En l'absence de symptômes cliniques il est encore possible de faire le diagnostic expérimental de la rage. On inocule à cet effet un lapin au moyen de la substance nerveuse de l'animal suspect. Cette expérience fournit des indications très précises. Elle a le désavantage d'exiger un temps considérable (environ 3 semaines) en raison de la durée du stade d'incubation. Le diagnostic expérimental fournit des données précieuses aux recherches scientifiques et à la pratique prophylactique. Il n'intéresse pas la personne mordue. En tout état de cause, celle-ci doit se soumettre sans retard au traitement.

Il est à remarquer comme les récentes observations de Remlinger (1) l'ont démontré, qu'il n'est pas nécessaire que l'animal mordeur présente des signes de rage pour qu'il puisse transmettre la maladie. Une femelle, par exemple, peut donner naissance à des jeunes qui meurent dans la suite, de la rage transmise par hérédité alors qu'elle-même reste encore un temps plus ou moins long sans manifestations rabiques ou même échappe à la maladie.

En outre, il a été constaté que les jeunes infectés in utero peuvent vivre plusieurs mois avant de présenter les premiers symptômes de la maladie. En conséquence nous devons admettre des exceptions possibles à l'opinion que tout cas de rage dérive d'une contamination par morsure, coup de griffe, lèchements, etc. En tout cas, le fait qu'un jeune chien s'est trouvé dans l'impossibilité d'être mordu ne constitue nullement un motif suffisant pour exclure le diagnostic de rage. Ces considérations nous engagent à considérer comme suspectes jusqu'à un certain point la plupart des morsures de chiens.

---

(1) *Remlinger*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1919.

Quoi qu'il en soit, l'autopsie de l'animal ne suffit pas à révéler la maladie : la présence de substances étrangères dans l'estomac n'est pas concluante.

Högyes (1) ne se sert pas dans le traitement antirabique de moëlle atténuée par dessiccation plus ou moins avancée sur potasse. Il se contente d'injecter des dilutions plus ou moins étendues (dil. au  $\frac{1}{5000}$ , au  $\frac{1}{2000}$ , etc.) de virus frais. Il prétend en effet que la dessiccation détermine non une atténuation, mais une destruction partielle du virus, effet qu'il réalise donc aussi bien par dilution. Les résultats obtenus au moyen de cette méthode par Babes à l'Institut Pasteur à Bucarest tendent à prouver l'exactitude de cette assertion.

En ce qui concerne la nature de l'immunité antiarabique, il semble bien que la nocivité du virus à l'endroit du système nerveux central doive être mise sur le compte d'une toxine. En effet, Galtier (2) a pu observer le maintien de la toxicité après stérilisation de la substance médullaire.

Le sérum des organismes traités renferme des substances (3) capables de neutraliser le virus aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Tizzoni et Centanni (4) prétendent même qu'elles peuvent s'y trouver en quantité suffisante pour servir au traitement curatif d'animaux de petites dimensions.

La sérothérapie de la rage humaine a échoué. On s'en tient exclusivement à la vaccination.

#### 4. Poliomyélite.

Ajoutons pour finir qu'on (5) est parvenu dans les der-

---

(1) Högyes : « Die experimentelle Basis der Antirab.Schutzimpfungen », Stuttgart, 1889.

(2) Galtier : Journal de méd. vétérin. et de Zootechnie, 1898.

(3) Babes et Cerchez : Ann. Inst. Pasteur, V, 1891.

(4) Tizzoni et Centanni : Arch. italiennes de Biol., 1892.

(5) Landsteiner und Popper : Zeitschr. für Immunitäts forschung, 1909.

nières années à découvrir le virus de la paralysie infantile. D'après les recherches de Levaditi, il est possible d'immuniser l'organisme par injections de virus atténué. Il ressort des travaux de Levaditi (1) et de Müller (2) que le sérum des patients guéris de poliomyélite renferme des anticorps capables de neutraliser le virus in vitro. En effet, l'inoculation au singe d'un mélange d'immun-sérum et de virus passe inaperçue. Au contraire, la même injection pratiquée avec du sérum normal fait éclater la maladie.

Ces mêmes savants ont attiré l'attention sur la valeur diagnostique de leur expérience en cas de paralysie infantile non reconnue.

En terminant cette étude nous tenons à signaler que tout récemment on est arrivé à cultiver in vitro le virus de la poliomyélite (3), découverte qui ne restera probablement pas sans importance au point de vue de l'immunité.

---

## CHAPITRE II (SUITE).

### II. Vaccination contre les maladies microbiennes.

- 1<sup>o</sup> Vaccination préventive chez les animaux.
- 2<sup>o</sup> Vaccination antityphique.
- 3<sup>o</sup> Vaccination antidyssentérique.
- 4<sup>o</sup> Vaccination anticholérique.
- 5<sup>o</sup> Vaccination antipesteuse.
- 6<sup>e</sup> Vaccination antidiphthérique, etc.

Passons maintenant à l'examen des maladies contre lesquelles l'immunité s'acquiert par inoculation de microbes atténués ou tués.

---

(1) C. Levaditi et K. Landsteiner : C. R. Acad. des Sciences, n<sup>o</sup> 2, 1910.

(2) Netter et Levaditi : C. R. Soc. de Biol. n<sup>o</sup> 12, 1910.

(3) Müller : « Die Serodiagnose der epidemischen Kinderlähmung, D. M. Wochenschr., 1911.



Pasteur avait remarqué que les cultures pures de choléra des poules, exposées à l'air, perdaient à la longue une grande partie de leur virulence. L'idée lui vint aussitôt de s'en servir dans un but d'immunisation. Les recherches qu'il fit dans ce sens prouvèrent que les poules, traitées au moyen de cultures atténuées, étaient devenues réfractaires à l'atteinte d'éléments virulents (1).

Cette découverte est à la base des diverses méthodes actuelles d'immunisation. Au début toute vaccination se faisait au moyen de matériel atténué. On ignorait encore à ce moment que les cultures tuées pouvaient, elles aussi, conférer l'immunité.

Il existe plusieurs méthodes d'atténuation.

Les unes amènent une diminution de virulence générale en ce sens que tous les animaux en bénéficient. Telles sont :

1° l'exposition prolongée des cultures, par exemple celles du choléra des poules, à la lumière et à l'air.

2° le maintien des cultures à une température défavorable. Cette méthode sert à l'atténuation des cultures de charbon.

3° L'addition au bouillon de culture de composés chimiques, tels les désinfectants. Il résulte, en effet, des expériences de Roux que ces substances exercent à la fois une inhibition et une atténuation (2).

Cette dernière méthode n'a pas donné des résultats aussi satisfaisants que la précédente. Aussi est-elle d'un usage moins courant.

4° Il y a encore la méthode des passages. A l'inverse des premières, cette méthode amène une diminution de virulence pour certains animaux et au contraire une exaltation pour d'autres.

Prenons comme exemple le bacille du rouget des porcs. Par des passages successifs à des lapins, ce bacille gagne

---

(1) *Pasteur*, Comptes Rendus Acad. des Sciences. T. 91, 1880, p. 673.

(2) *Roux, Chamberland* : *ibid.* T. 96, 1883.

en virulence pour ces animaux, tandis qu'il la perd pour les porcs. La même atténuation s'observe si on se sert de pigeons pour effectuer les passages (1).

Nous avons vu plus haut, en parlant de la rage humaine, un exemple analogue de modification de virulence.

### 1<sup>o</sup> Vaccination préventive chez les animaux.

Il n'est évidemment pas possible de décrire ici toutes ces vaccinations. Nous allons nous contenter d'envisager sommairement les plus importantes, quitte à signaler simplement les autres.

**Pasteurelloses.** — La vaccination préventive a été utilisée pour la plupart de ces affections et notamment pour les pasteurelloses aviaire, porcine, ovine, équine, bovine et canine. Les résultats obtenus grâce à ces immunisations ont été, de l'avis de la plupart des auteurs, assez favorables. Les uns ont utilisé à cet effet des cultures atténuées, les autres des cultures tuées. Les cultures en bouillon conservées à 37° perdent progressivement leur virulence, si bien qu'au bout d'une quinzaine de jours, elles sont devenues inaptes à opérer encore une infection mortelle et qu'elles ne produisent plus qu'une indisposition légère suivie de guérison. L'animal ainsi guéri est devenu plus ou moins réfractaire. Comme l'immunité est d'autant plus forte que l'atteinte expérimentale a été plus accusée et que d'autre part il y a du danger d'injecter un vaccin insuffisamment atténué, on a cherché à concilier ces deux considérations en utilisant deux vaccins, un premier très atténué (5 à 6 jours d'étuve à 42°) et un second encore relativement virulent (2 jours à 42°).

Les doses à injecter varient d'un animal à un autre d'après leur poids; on doit aussi tenir compte de la concentration ou mieux du degré du développement des

---

(1) *Pasteur et Thuillier* : C. R. Acad. des Sciences, 1883.

cultures. Quand on utilise le vaccin atténué, la dose à injecter est la même aux deux inoculations à pratiquer. Par contre, quand on se sert de cultures tuées, on pratique deux ou même trois ou quatre inoculations et on utilise les doses progressivement croissantes.

**Charbon bactérien.** Pasteur avait cherché d'abord à atténuer ces cultures en suivant la technique utilisée pour l'atténuation du bacille du choléra des poules, mais il s'était heurté ici à une très grande difficulté due à l'existence de spores chez la bactérie en question.

Quand onensemence le bacille du charbon virulent sur un milieu de culture quelconque, très rapidement il donne naissance à des spores et celles-ci formées, on a beau maintenir indéfiniment ces cultures à l'étuve en contact avec l'oxygène de l'air, on n'obtient aucune diminution de sa virulence, l'air n'ayant pas d'action sur les spores qui conservent au microbe toutes ses qualités et entre autres sa virulence. Pour atteindre le but visé, il faut faire agir longtemps l'oxygène de l'air sur la bactérie non sporulée, en d'autres mots il faut empêcher celle-ci de sporuler. Pasteur y a réussi par un artifice très ingénieux : il suffit, en effet, de faire pousser le bacille en question à haute température, à 42 à 43 degrés, pour supprimer l'apparition des spores. Dans ces conditions, la bactérie s'atténue progressivement si bien qu'après une dizaine de jours d'étuve à 42° elle est devenue inoffensive pour le cobaye, le lapin et le mouton, trois des espèces animales les plus aptes à contracter le charbon.

En ensemençant le bacille ainsi atténué et en le laissant se développer dans du bouillon par exemple, à 37°, il forme de nouveau des spores et celles-ci fixent la virulence actuelle : on peut ainsi aisément conserver une race dont la virulence reste invariable (1).

---

(1) Pasteur, Chamberland, Roux : C. r. Académie des sciences 1881.

La vaccination anticharbonneuse comporte également l'inoculation de deux vaccins, le premier atténué au point d'être à peu près inoffensif, tuant encore la souris mais n'ayant aucune action sur le lapin et le mouton, le second un peu plus virulent et capable de tuer la souris, le cobaye, quelquefois le lapin.

Les inoculations se font habituellement pour le premier vaccin, à la face interne de la cuisse droite; pour le second à la face interne de l'autre cuisse; on laisse un intervalle de douze jours entre les deux injections.

Quant aux doses à employer, on inocule successivement les deux vaccins à la vache à la dose d'un quart de centimètre cube et au mouton à la dose d'un huitième de centimètre cube.

Le vaccin préparé par l'Institut Pasteur est livré en tubes; il faut bien agiter ceux-ci avant de prélever avec la seringue stérilisée de quoi inoculer les animaux. Il n'est pas à conseiller de conserver pour des vaccinations à pratiquer dans la suite, des tubes de vaccin qui ont été ouverts pour y faire des prélèvements: on risque ainsi d'utiliser un produit souillé, qui du fait même de la souillure, perd beaucoup de ses propriétés vaccinales et peut devenir dangereux.

Dix à douze jours après la seconde inoculation, l'immunité est acquise et les animaux résistent non seulement à la contagion naturelle mais même à l'injection d'épreuve avec du charbon virulent. Ce fait a été démontré par Pasteur d'une façon remarquable dans son expérience publique pratiquée en 1881 dans la ferme de Pouilly-le-Fort: au jour du rendez-vous pour connaître les résultats, le public put constater que des 25 moutons vaccinés, tous étaient bien portants tandis que des non-vaccinés soumis comme les précédents à l'injection d'épreuve du charbon virulent, 22 étaient morts, 2 étaient mourants et le dernier était fort malade.

L'expérience de Pouilly-le-fort fut suivie d'autres égale-

ment favorables et, en peu de temps, grâce à la méthode de Pasteur, dans toutes les contrées où la vaccination était bien pratiquée, le charbon était en voie de disparition.

D'autres méthodes de vaccination ont été essayées et préconisées, nous dirons d'abord que les vaccins constitués de cultures tuées et essayés pour la première fois par Toussaint (1) ne confèrent guère d'immunité.

Une méthode plus intéressante est la *séro-vaccination* qui a été dans ces dernières années beaucoup employée. Elle consiste à inoculer aux animaux simultanément une dose appropriée de sérum anticharbonneux et de cultures charbonneuses plus ou moins atténuées. Au début on injectait un mélange de ces deux produits, actuellement on préconise de faire les inoculations séparément et dans ce but on fait au même moment à un endroit une injection de 5 centimètres cubes de sérum et à un autre on inocule suivant l'animal un demi-centimètre pour la vache, un quart de centimètre cube pour le mouton, d'un vaccin atténué approximativement comme le vaccin n° 2 de Pasteur. Ici une seule injection suffit, d'où il résulte que la méthode confère plus rapidement l'immunité, ce qui constitue un avantage appréciable quand il s'agit de vacciner le bétail dans une ferme où des cas de charbon se sont produits. Dans ces cas, le danger de contamination peut être quelquefois tel qu'il est préférable de conférer d'abord aux animaux une immunité passive en leur injectant 20 à 30 centimètres cubes de sérum anticharbonneux. On leur procure ainsi d'emblée une immunité bien suffisante pour prévenir la maladie. Toutefois cette immunité n'est que de peu de durée, quelques semaines, et si le danger de contamination doit persister au delà de ce terme, on fera bien de pratiquer, une dizaine de jours après l'injection de sérum, la vaccination active soit d'après la méthode de

---

(1) Toussaint : Compt. rend. de l'Académie 1880.



Pasteur soit d'après la méthode de la séro-vaccination.

**Rouget de porc.** — Le porc guéri du rouget ne prend plus la maladie. Il existe différents procédés de vaccination.

Comme nous l'avons dit plus haut, le bacille peut-être atténué par des passages en série chez le lapin ou le pigeon. Après quelques passages le microbe devenu très virulent pour le lapin est atténué pour le porc et peut être injecté chez lui comme vaccin : on utilise à cet effet une culture en bouillon ensemencée avec la rate du dernier lapin de la série. Douze jours après cette première inoculation, on en pratique une seconde et cette fois on utilise un vaccin moins atténué, celui obtenu par des passages chez le pigeon. Quelques jours après cette seconde intervention l'immunité est obtenue.

On peut aussi utiliser les cultures en bouillon atténuées par un séjour plus ou moins prolongé à l'étuve. Le porc est injecté d'abord avec une culture très affaiblie puis avec un deuxième vaccin ayant séjourné moins longtemps à l'étuve et par conséquent encore plus virulent que le précédent.

La sérovaccination préconisée par Leclainche(1) consiste à inoculer aux animaux à vacciner la première fois 5 à 10 centimètres cubes de sérum spécifique additionnés d'un demi centimètre cube de culture et la seconde fois (12 à 15 jours plus tard) 0,5 centimètre cube de culture seule.

Pour terminer, disons encore que quand il s'agit de donner à des animaux infectés ou vivant dans un milieu infesté une immunité immédiate, on utilise uniquement comme pour le charbon bactérien, la sérothérapie et on injecte dans cette intention des doses de sérum oscillant de 30 à 40 centimètres cubes. Quand les circonstances

---

(1) *Leclainche* : Recueil de méd. vétérinaire, 1900.

l'exigent, l'immunité ainsi obtenue peut être complétée par la méthode de la vaccination de Pasteur.

Enfin à titre de renseignement nous signalons encore les vaccinations avec le bacille de Bang (1), avec le bacille de l'avortement épizootique des équidés (2), avec le bacille du Hog-choléra, etc.

Quant aux vaccinations antituberculeuses, nous examinerons cette question dans le paragraphe de la vaccinothérapie.

La vaccination au moyen de cultures atténuées a été presque exclusivement utilisée pour les animaux. En effet, ces inoculations ont l'inconvénient de donner lieu à des réactions qui ne sont pas toujours inoffensives.

Ce grief tomba le jour où Salmon et Smith (3), Pfeiffer, Bordet et d'autres démontrèrent que les cultures tuées pouvaient aussi bien conférer l'immunité. C'est à partir de ce moment que la méthode entra dans la pratique médicale.

## 2° Vaccination antityphique.

C'est à Chantemesse et Widal (4) ainsi qu'à Wright (5) que revient l'honneur de la vaccination antityphique. Ces inoculations préventives ne sont guère pratiquées dans notre pays. Il y a toutefois des cas où l'inoculation antityphique pourrait avoir son utilité; ainsi, par exemple, s'il existait une menace d'épidémie dans un groupement isolé, tel qu'un petit village, un asile, etc. Elle est également à recommander aux personnes allant habiter des localités où la fièvre typhoïde règne à l'état endémique, surtout quand l'eau de boisson y est de qualité douteuse,

---

(1) *Bang*. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1907.

(2) *Van Heelsbergen*. Centralbl. f. Bakt. 1913.

*Bruynoghe*. C. r. de la Société belge de Biologie 1919.

(3) *Salmon und Smith*. Centralblatt für Bakter. 1887, Bd. II, page 543.

(4) *Chantemesse et Widal*. Ann. Inst. Pasteur. 1888.

(5) *Wright and Leishman*. British Medical Journal, 1900, 20 jan.

mal surveillée et exposée à toutes espèces de contamination. Cette vaccination présente également un grand intérêt pour les personnes qui doivent vivre en contact avec des typhiques ou des porteurs de germes.

Enfin, comme vous le savez, ces inoculations ont été surtout employées dans l'armée, afin de protéger contre les ravages de la fièvre typhoïde les troupes servant dans les régions contaminées. Les résultats de ces vaccinations préventives ont été très favorables.

C'est ainsi que dans l'armée des Indes (1) ces immunitations ont diminué de moitié le nombre de cas de fièvre typhoïde et de trois quarts celui des décès. Dans les armées allemandes (2) et américaines (3) les résultats ont été tout aussi encourageants. Dans la campagne contre les Herreros, où 17.000 soldats allemands furent engagés, 7.287 reçurent le vaccin antityphique. Or, la morbidité fut de 99 pour 1000 chez les non-vaccinés et de 51 pour 1000 seulement chez les vaccinés, tandis que chez ces derniers la mortalité par fièvre typhoïde était deux fois moins considérable que chez les autres. Aux Etats-Unis où les inoculations préventives ont été appliquées largement, les résultats ont été si probants que la vaccination y a été rendue obligatoire. D'ailleurs, les résultats fournis dans les diverses armées, par des groupes d'hommes respectivement inoculés et non inoculés faisant leur service dans les mêmes conditions et exposés aux mêmes dangers d'infection sont suffisamment éloquentes pour démontrer définitivement la haute valeur prophylactique de la méthode.

Plusieurs vaccins ont été préparés dans ce but. Pratiquement on peut les ramener à deux types : les émulsions bacillaires et les autolysats.

---

(1) *Leishman*. Journal of the Roy. army med. corps, 1909. — *Firth*., ibid vol. XIX, n° 2. — Indian medical Gazette. Sept. 1912.

(2) *Otto Lenz*. British medical Journal, 12 Nov. 1910.

(3) *G. B. Foster*. Journal of Amer. med. Assoc. LV n° 21, 19 Nov. 1910.

**Vaccins bacillaires.** — Pfeiffer et Kolle se servent de cultures jeunes sur gélose, qu'ils émulsionnent dans une solution saline (4 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique pour 10 anses de culture) et qu'ils tuent alors en portant la température à 60° pendant une heure à 1 1/2 heure. Ils ajoutent ensuite à l'émulsion 0,3 gr. p. ‰ d'acide phénique dans le but de donner encore plus de sécurité contre les contaminations ultérieures du vaccin et contre les bacilles qui auraient pu rester vivants et dont l'essai de stérilité indispensable pour tout vaccin (sauf celui de Castellani) n'aurait pas révélé la présence.

Leishman (1) se sert de cultures en bouillon neutre ayant 24 à 48 heures de séjour à l'étuve, tuées ensuite et additionnées, après refroidissement, de 0,4 p. c. de lysol. Depuis qu'on a constaté que la température, même celle de 60°, détruit déjà un peu l'effet immunisant du vaccin, on a cherché à obtenir la stérilisation des émulsions bacillaires à des températures plus basses. C'est pourquoi Leishman tue ses cultures à 53° et que d'autres ne se servent plus du tout de la chaleur mais se contentent d'ajouter au vaccin une proportion d'antiseptique suffisante pour assurer sa stérilité. Castellani (2) a même utilisé un vaccin formé de bacilles typhiques vivants mais atténués dans leur virulence par un séjour plus ou moins prolongé à des températures relativement nuisibles au développement et à la virulence des cultures. Théoriquement l'inoculation de bactéries vivantes doit être la vaccination idéale et doit conférer un degré d'immunisation plus grand que les autres méthodes. Mais, pratiquement, l'utilisation de ce vaccin ne semble pas réalisable, car l'inoculation de cultures vivantes n'est pas toujours dépourvue de dangers. En effet la virulence de ces germes peut se modifier pendant la conservation ou l'expédition du vaccin; et on

---

(1) *Leishman*. Journ. of the Royal Army med. corps. Juillet 1909.

(2) *Castellani*. The Lancet. 21 Aug. 1909.

n'a jamais les garanties voulues pour assurer que les inoculations seront complètement inoffensives.

Enfin signalons encore le vaccin de Besredka (1) qui a donné d'excellents résultats dans les essais de laboratoire, mais qui jusqu'à présent n'a été que peu utilisé dans la pratique. La méthode de Besredka consiste dans la sensibilisation des bacilles typhiques vivants par contact avec un sérum typhique spécifique, les bacilles d'Eberth étant ensuite débarrassés de tout excès de sérum par lavage et centrifugation. Ce procédé mérite les remarques formulées à propos du vaccin de Castellani.

Tous ces vaccins indiqués ci-dessus sont monovalents, c'est-à-dire préparés avec une seule espèce de culture. Au début on croyait que le bacille employé comme antigène devait être très virulent et extrait récemment du malade. Les recherches de Leishman, de Russell et d'autres ont montré que les bacilles peu virulents isolés depuis longtemps de l'organisme humain peuvent conférer une immunité aussi solide que celle obtenue avec les vaccins préparés au moyen de souches virulentes. D'ailleurs, d'après les recherches de Wassermann (2) la valeur immunisante d'un microbe ne dépend pas de sa virulence, mais bien de son affinité pour les anticorps spécifiques.

Mais, comme il existe diverses races de bacilles typhiques et que certaines de ces variétés semblent avoir une action beaucoup plus nocive que d'autres, Vincent (3) a conseillé l'emploi des vaccins polyvalents préparés avec plusieurs races de bacilles typhiques en y joignant les paratyphiques, afin d'obtenir non seulement de l'immunité contre la fièvre typhoïde mais aussi contre les affections paratyphiques. Afin de ne pas affaiblir les propriétés immunisantes de son vaccin, il se contente de stériliser l'émulsion bacillaire

---

(1) *Besredka*. Sém. méd. 1911.

(2) Signalé par Leishman. Office international d'hyg. publ., Oct. 1910.

(3) *Vincent*. C. R. de la Soc. de Biologie, n° 27. 1911.



(mélange des diverses souches) par l'addition d'un antiseptique volatil, l'éther (100 cm<sup>3</sup> environ par litre de vaccin) qui n'agit que pendant le temps nécessaire (environ 48 heures à la température du laboratoire) et dont on se débarrasse ensuite facilement, par un léger chauffage au bain-marie. Il est toujours à remarquer que les produits stérilisés de la sorte n'offrent pas autant de garanties contre les contaminations éventuelles que les vaccins conservés avec les antiseptiques, surtout que les antiseptiques employés (acide phénique, lysol, tricrésol) exercent une action conservatrice sur le vaccin et ne semblent pas en atténuer la valeur. Dans le but d'obtenir une résorption plus lente du vaccin et de ce fait réduire autant que possible les manifestations réactionnelles, Le Moignic (1) a proposé d'émulsionner les microbes dans de l'huile. Ce produit existe actuellement dans le commerce et est connu sous le nom de lipovaccin.

**Autolysats.** — Neisser et Shiga (2) furent les premiers à employer les autolysats de cultures typhiques pour les inoculations préventives. Dans ce but, ils s'adressaient à des cultures sur gélose de 24 heures, ils les émulsionnaient dans de l'eau physiologique et, après chauffage à 60° durant une heure, ils laissaient l'émulsion macérer à 37° durant deux jours. Ils séparaient l'autolysat des bacilles non dissouts par filtration sur porcelaine. Le vaccin ainsi obtenu (autolysat ou filtrat) était conservé par l'addition de 0,5 p. c. d'acide phénique.

L'extrait polyvalent de Vincent est préparé d'après une technique un peu différente : l'émulsion bacillaire n'est pas chauffée. L'extrait (autolysat) est obtenu en centrifugeant les macérations. Enfin, la stérilité est assurée par addition d'éther.

---

(1) *Le Moignic et Sezary*, Nouvelle méthode de vaccination antityphoïdique, le lipovaccin T. A. B. — Baillièrre et Fils, Paris 1918.

(2) *Neisser et Shiga*. Deutsche med. Wochenschr. 1903.

Tous ces vaccins gardent généralement longtemps leur valeur immunisante ; toutefois il est d'habitude de les renouveler tous les trois mois.

**Technique.** — La technique de la vaccination est sensiblement la même pour les divers produits. L'inoculation, toujours sous-cutanée, est généralement faite à la région deltoïdienne. Elle se répète trois ou quatre fois à 8 à 10 jours d'intervalle. Avec les vaccins anglais et allemands les injections sont respectivement de  $1/2$ , 1 et  $1\ 1/2$  centimètre cube représentant approximativement 500 millions, 1000 millions et 1500 millions de bacilles. Les vaccins de Vincent comportent des doses à peu près semblables à celles indiquées ci-dessus. Les femmes peuvent tolérer les mêmes doses de vaccin que les hommes. Pour les enfants, on ne fait d'ordinaire pas d'injection avant 7 ans ; de 7 à 12 ans on leur donne un quart de la dose normale ; de 12 à 15, la demi-dose et de 15 à 17 les trois quarts de la dose normale.

La question des doses nous amène à décrire *l'étalonnage des vaccins*.

On a imaginé diverses méthodes donnant chacune plus ou moins satisfaction. Au début l'on procédait par inoculation aux cobayes et on déterminait ainsi la toxicité du vaccin. On injectait à l'homme la première fois une dose de vaccin représentant la dose mortelle pour 100 grammes de cobaye. Ainsi, si pour un cobaye de 300 grammes la dose mortelle du vaccin était de  $1,5\text{ cm}^3$ , la quantité à injecter à l'homme était de  $0,5\text{ cm}^3$ . Ce procédé n'est guère plus employé parce qu'il donne des résultats trop incertains.

En Allemagne le dosage se fait d'ordinaire par estimation de la quantité de culture prélevée sur la gélose au moyen d'une anse de platine étalonnée. A la première injection, on inocule une anse, à la deuxième deux, et

ainsi de suite. Cette méthode n'est pas applicable aux liquides et ne fournit du reste qu'un dosage très approximatif.

On peut encore se servir du degré d'opacité du vaccin comme mesure du nombre de bacilles en suspension. Ce procédé permet aisément d'obtenir des appréciations assez exactes quand on fait ces comparaisons avec un vaccin étalon (dont on connaît la concentration) préparé avec le même microbe et soigneusement bouché pour éviter toute évaporation ou concentration.

La méthode la plus exacte est la numération des germes par culture sur gélose ou gélatine. On fait d'abord une émulsion très concentrée et, avant de la stériliser, on prélève de quoi faire les diverses dilutions pour la numération. Les résultats de cette recherche étant connus, on ajoute à l'émulsion la quantité de liquide (eau physiologique ou bouillon) nécessaire pour obtenir la concentration voulue : 1000 millions de bacilles par centimètre cube.

Enfin on peut encore employer la méthode préconisée par Wright et désignée sous le nom de la « numération sanguine ». On sait en effet que le nombre de globules rouges par millimètres cube d'un sang normal est assez constant et se rapproche de 5 millions. On mélange un volume connu de vaccin à un volume déterminé de sang ; une goutte du mélange est ensuite examinée au microscope, dans la cellule de l'hématimètre. On compte dans plusieurs carrés les globules rouges et le nombre de bacilles visibles. Un simple calcul donne le nombre de bactéries par millimètre cube.

Voici quelques explications complémentaires sur la technique à suivre.

On fait une dilution du sang à 1/100 d'après la technique habituelle pour la numération des globules rouges. Dans un appareil identique à celui employé pour le sang, on dilue de la même façon le vaccin à examiner.

Puis, on mélange dans un petit tube bien sec des quantités égales,

par exemple deux gouttes, des deux dilutions indiquées ci-dessus. Ce mélange est examiné alors dans la cellule hématimétrique.

Supposons qu'on trouve par carré autant de globules rouges que de bacilles, on peut évaluer la concentration du vaccin à 5 000.000.000 de germes par centimètre cube.

Si l'on trouve approximativement 1 bacille pour 5 globules, on aura un vaccin dont la concentration est bonne c'est-à-dire renfermant 1 000 000.000 de microbes par centimètre cube.

L'injection de vaccin donne lieu à certaines réactions symptomatiques.

Localement on peut observer un peu de rougeur et de tuméfaction des téguments, accompagnées d'une douleur sourde et peu persistante. On note parfois un léger gonflement des ganglions de l'aisselle. Ces manifestations locales peuvent être évitées quand au lieu des injections sous-cutanées, on utilise les inoculations intra-veineuses de vaccin (1). Il n'y a guère de fièvre et la température en moyenne ne dépasse pas 37,5 à 38°. Parfois on observe un léger malaise, un peu d'abattement, très rarement de la céphalée marquée. Il n'y a d'ordinaire pas de différence entre le degré des réactions observées à la suite de la première, de la deuxième et de la troisième inoculation, quoique les dernières soient plus massives. Quelquefois l'une ou l'autre de ces injections est seule suivie des manifestations réactionnelles indiquées ci-dessus alors que les autres inoculations ne donnent lieu qu'à une réaction peu appréciable.

Il est d'ailleurs facile de parer à ces divers accidents en prescrivant aux personnes inoculées un repos relatif de 48 heures et en leur donnant une dose d'antipyrine.

On ne fait la vaccination ni chez les enfants ni chez les individus atteints d'une affection quelconque (influenza, bronchite, tuberculose, etc.). Il est évidemment inutile d'injecter du vaccin à des personnes qui ont été atteintes

---

(1) *Nicolle Ch., Conor A. et Conseil E. C. R. Acad. des Sciences. 1912.*

antérieurement d'une infection éberthienne. L'injection du vaccin ne produit dans ces cas aucun effet utile (l'immunité antityphique existe) et elle est habituellement suivie de manifestations réactionnelles très accusées mais très passagères.

Ces inoculations préventives amènent la production d'anticorps spécifiques divers. Le pouvoir agglutinant du sérum des vaccinés est assez variable : élevé chez les uns, il dépasse chez les autres à peine la normale. Le pouvoir opsonique augmente également, tout en étant sujet à de grandes variations. L'étude des bactériolysines et du pouvoir bactéricide donne par contre une indication beaucoup plus précise de la protection conférée par le vaccin. Le sérum de l'homme normal a déjà un certain degré d'activité bactéricide compris entre  $1/2$  et  $1/10$ . Sous l'influence de l'immunisation artificielle, ce titre s'élève à  $1/1000$ , voire quelquefois à  $1/5000$ .

Il est à noter que le dosage de ces divers anticorps ne nous permet pas de juger le degré d'immunisation obtenu par l'un ou l'autre de ces procédés de vaccination. A titre de preuve, citons le fait que le sang d'anciens typhiques peut être dépourvu d'anticorps alors que ceux-ci possèdent en réalité une immunité très solide contre l'infection éberthienne. Les récidives qui surviennent quelquefois chez les dothiéntériques convalescents dont le sang contient éventuellement beaucoup d'anticorps plaide également pour l'affirmation en question.

A notre avis l'immunité antityphique est avant tout tissulaire, la barrière intestinale étant devenue infranchissable. Besredka (1) dans un travail récent exprime la même opinion.

Quant à la phase négative que l'on redoutait tout au début, la technique actuelle la fait complètement disparaître grâce à la préparation des vaccins avec des cultures

---

(1) *Besredka*. Ann. Inst. Pasteur. 1919, n° 8.



non virulentes. Ni dans l'Inde ni au Maroc les personnes inoculées n'ont présenté aucune prédisposition à contracter la fièvre typhoïde. Celles qui ont subi ces inoculations pendant la période d'incubation de la fièvre typhoïde n'ont pas fait pour cela un typhus plus grave. Au contraire, nous avons plusieurs fois constaté l'inverse, c'est-à-dire que la maladie présentait une allure relativement bénigne chez les personnes devenues malades au cours de la vaccination.

L'immunité ainsi obtenue ne persiste pas toutefois indéfiniment. Il y a lieu de reprendre après quelques années (2 à 3 ans d'après Leishman) les inoculations préventives.

Pour terminer cette question, nous devons encore ajouter que les injections de cultures tuées ont été employées, au cours de ces dernières années, dans un but thérapeutique. La plupart des auteurs (1) émettent une opinion assez favorable sur cette vaccinothérapie.

D'après leurs observations, l'injection de vaccin serait à même, surtout quand elle est faite d'une manière précoce, de produire un abaissement de la température, la disparition des troubles généraux et une réduction notable de la durée de la maladie. Il est toutefois à remarquer que chaque inoculation, surtout quand elle est faite par voie intraveineuse, est habituellement suivie d'une ascension thermique passagère et de frissons plus ou moins intenses.

On pratique deux ou trois, quelquefois quatre inoculations espacées d'un ou de deux jours.

Les uns injectent des quantités de microbes relativement élevées, assez comparables à celles utilisées pour la vaccination préventive. Chantemesse, par contre, utilise des

---

(1) *Smallman*. Journ. roy. army med. corps. 12 Febr. 1909.

*Semple*. Lancet. 1909.

*Boinet*. C. R. Soc. de Biol. 1913.

*Weil*, P. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris. 1913.

*Variot*, *Grenet H.* et *Dumont H.* Soc. méd. des Hôp. de Paris. 1913.

*Sacquépée* et *Chevreil*. Soc. méd. des Hôp. de Paris. 1913.

doses beaucoup moins massives, 20 à 50 millions de germes

Il est difficile d'expliquer le mode d'action de ces injections, surtout que l'amélioration intervient quelquefois si rapidement qu'on ne peut guère admettre qu'elle résulte de la formation de substances immunisantes produites à la suite et à cause de l'inoculation du vaccin. L'amélioration est quelquefois si brusque qu'on serait tenté de l'attribuer à une espèce d'insensibilisation pour les produits toxiques typhiques et à la rapprocher des phénomènes de l'antianaphylaxie (voir plus loin).

Pour être complet, nous devons ajouter que cette vaccinothérapie ne donne pas toujours de succès et que même certains auteurs (1) doutent de son efficacité. Nous n'avons pas d'expérience personnelle sur cette question.

### 3° Vaccination antidysentérique.

Malgré la fréquence relative de la dysenterie bacillaire dans certaines régions, jusqu'à présent on n'a presque pas eu recours à la vaccination. Ce qui empêche chez l'homme l'emploi du vaccin c'est la haute toxicité des cultures Shiga-Kruse en injection sous-cutanée. Au début de la guerre, des essais de vaccination antidysentérique ont été tentés dans l'armée russe; on a dû y renoncer, les bénéfices de la méthode ayant été jugés hors de proportion avec les accidents consécutifs aux inoculations. Des constatations analogues avaient été faites antérieurement par Shiga (2), Rosenthal (3) et Lucksch (4). D'après ces auteurs, les manifestations locales et générales qui succèdent à l'injection de cultures tuées du type Shiga-Kruse

---

(1) *Dufour H.* Soc. méd. des Hôp. de Paris. 1913.

*Vincent H.* Soc. méd. des Hôp. de Paris. 1913.

(2) *Shiga* : Deutsche med. Wochenschrift 1903.

(3) *Rosenthal* : Centralbl. für Bakt., vol. 36 1905. Ref.

(4) *Lucksch* : Centralbl. für Bakt., vol. 45 1908. Orig.

sont si graves que cette méthode de vaccination est inapplicable. Il n'en est pas de même pour les autres variétés de dysenterie et Lucksch prétend avoir obtenu des résultats assez favorables dans les essais de vaccination avec la variété Y.

Shiga, Dopter (1) et d'autres ont cherché à pallier les inconvénients de la vaccination par l'emploi d'un vaccin sensibilisé qui est beaucoup moins toxique que le vaccin ordinaire. Les résultats de cette méthode n'ont pas été très probants. Dans les essais de Shiga il n'y avait guère de différence au point de vue de la morbidité entre les vaccinés et les non vaccinés; toutefois ces derniers ont fourni une mortalité de 50 % environ plus élevée que les injectés avec les microbes sensibilisés.

Enfin nous devons encore ajouter que d'après Shiga (2) et Dopter (3) il est possible de conférer un certain degré d'immunité à l'homme en lui administrant des cultures tuées de dysentérie par voie buccale. Ce fait est confirmé par les essais expérimentaux publiés par Besredka (4). Ce savant a constaté que l'inoculation de culture dysentérique a beau être faite directement dans la circulation générale, elle ne donne pas lieu à de la septicémie, mais à une infection locale de l'appareil intestinal, les microbes y étant amenés en masse avec la bile. Dès lors il est vraisemblable que l'immunité s'élabore dans cet organe, que les microbes y soient amenés par voie indirecte comme c'est le cas dans les inoculations intraveineuses ou sous cutanées de vaccin. Dans cette éventualité les microbes y sont éliminés avec la bile.

Fait digne d'être remarqué, Besredka a constaté que les animaux vaccinés par voie buccale peuvent avoir une

---

(1) *Dopter* : C. r. de la Société de biologie 1907.

(2) *Shiga*. Centralbl. f. Bakt. Ref. vol. 42 1908

(3) *Dopter*. C. r. soc. de Biologie 1908.

(4) *Besredka*. Ann. Inst. Pasteur 1919 n° 5.

immunité très accusée contre la dysentérie alors que leur sérum est dépourvu de tout anticorps spécifique. Ce fait vient confirmer l'opinion que nous avons émise au sujet de l'immunité antityphique, notamment que l'immunité pour les affections à localisations intestinales est avant tout locale c'est-à-dire intestinale.

Dès lors il est rationnel d'emprunter la voie buccale pour les essais de vaccination antidysentérique : le vaccin va directement au but et il comporte, en plus, le maximum de sécurité. La technique à suivre pour conférer ainsi l'immunité est encore à déterminer. Il est évident que pour atteindre le but visé, on doit à diverses reprises faire ingérer des quantités assez considérables de cultures tuées.

#### 4° Vaccination anticholérique.

Après les premières tentatives de Ferran qui remontent à l'année 1886, et qui représentent pour l'époque à laquelle elles furent exécutées une application hardie des quelques notions acquises sur le terrain de l'immunité, Haffkine (1) reprit la question de la vaccination anticholérique pour en faire une méthode de prophylaxie.

Son procédé consistait dans l'inoculation sous-cutanée de cultures vivantes de vibrions de Koch, la première fois de vibrions atténués (cultivés à 39°), la seconde fois, de cultures dont la virulence était exaltée par des passages à travers le cobaye. La dose inoculée était la même aux deux séances : pour les adultes  $\frac{1}{10}$ ; pour les enfants  $\frac{1}{20}$  de l'émulsion d'une culture sur tube de gélose inclinée. Chaque injection était suivie de certaines manifestations réactionnelles : l'endroit de l'inoculation s'infiltrait et devenait douloureux, la température montait de 1 à 2  $\frac{1}{2}$  degrés et le vacciné éprouvait du malaise et de l'abatte-

---

(1) *Haffkine*. Bull. méd. 1892. — Sem. méd. Paris 1892. — Bull. de l'Inst. Past. 1906.

ment. Deux jours après l'intervention, toutes ces manifestations étaient généralement disparues. Les deux injections se pratiquaient à 5 jours d'intervalle.

Plus tard, Kolle (1), ayant constaté que l'immunité obtenue par l'inoculation de cultures tuées était tout aussi importante que celle fournie par l'injection de vibrions vivants, conseilla les cultures tuées pour les vaccinations. La constatation faite par Kolle ne présentait rien de surprenant, puisque les vibrions cholériques introduits dans l'organisme par voie sous-cutanée ne s'y multiplient pas, mais meurent très rapidement et doivent donc comme tels provoquer l'immunisation. Le vaccin Kolle est préparé en émulsionnant dans de l'eau physiologique (10 centimètres cubes par tube de culture) une culture sur gélose inclinée et en soumettant cette émulsion à la température de 56° durant une heure, pour tuer les vibrions. Une petite quantité d'acide phénique, 0,5 gr. % assure la conservation du vaccin. On l'injecte à la dose d'un centimètre cube et on ne répète pas les inoculations.

Quant à la valeur de cette vaccination, la plupart des observations faites dans les Indes, au Japon, etc., sont favorables à la méthode. Toutefois ces statistiques ne prouvent pas que les vaccinés et les non-vaccinés aient été exposés également à la contagion. Il est même probable que les vaccinés l'aient été moins que les autres parce qu'ils connaissaient mieux les mesures prophylactiques. Du moins le fait qu'ils aient subi la vaccination nous permet de le supposer, étant donné que ce sont généralement les gens plus ou moins instruits qui ont recours à ces nouvelles méthodes de prophylaxie.

Les observations faites en Russie, au cours de l'épidémie de 1907 et 1908, sont un peu plus précises à ce sujet

---

(1) Kolle. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 16-18, 1894. — Centralbl. für Bakt. Bd. 19, 1896.



et elles semblent établir que la vaccination préventive peut garantir jusqu'à un certain point contre le choléra. D'après les communications de Zabolotny (1), le choléra a sévi à St Pétersbourg dans la proportion suivante : 0,68 pour cent chez les non-vaccinés et 0,04 pour cent pour le même nombre de vaccinés. Nous devons ajouter toutefois que cette statistique mérite aussi les critiques formulées au sujet des résultats publiés par Haffkine et d'autres. Et qu'en conséquence jusqu'à présent des statistiques portant sur des groupes d'hommes respectivement inoculés et non-inoculés, vivant dans des conditions identiques et exposés aux mêmes dangers d'infection de choléra, font encore défaut; ce qui nous engage à ne pas nous prononcer définitivement sur la valeur de la méthode.

Des deux procédés de vaccination anticholérique étudiés, celui de Kolle mérite évidemment la préférence, étant donné que ce vaccin constitué de vibrions tués n'expose ni les vaccinés ni les personnes qui le manipulent à des infections accidentelles. A notre avis, on ne devrait pas se contenter, comme la méthode de Kolle l'indique, d'une seule inoculation, mais en pratiquer au moins 2 et éventuellement 3 à des doses progressivement croissantes pour augmenter l'immunité ainsi obtenue.

La production d'anticorps agglutinants et bactériolytiques chez les vaccinés est généralement mentionnée pour démontrer l'utilité de la vaccination.

Nous n'en pensons pas précisément de même. Voici pourquoi : l'homme qui a eu le choléra possède l'immunité. Elle est dans tous les cas plus importante que chez le vacciné. Malgré cela, son sang peut ne pas contenir de bactériolysines et d'agglutinines spécifiques. Nous avons eu l'occasion de vérifier ce fait lors de la petite épidémie de choléra à Boom : le sérum des cholériques guéris ne renfermait pas plus d'agglutinines que celui des normaux.

---

(1) Zabolotny. Arch. biol. Nauk. Bd. 14.

On doit évidemment admettre que les bactériolysines possèdent une fonction de défense. Elles peuvent empêcher la multiplication des microbes pathogènes introduits dans l'organisme. Mais, pour cela, il faut que les microbes pénètrent dans le sang, en d'autres termes, se mettent à la portée des substances bactériolytiques. Or, comme vous savez, le choléra n'est pas une septicémie. Les vibrions spécifiques se multiplient dans la cavité intestinale sans jamais pénétrer dans le sang. Dès lors, l'utilité des substances bactériolytiques contenues dans le sang semble forcément réduite et, dans tous les cas, on ne se servira pas de leur dosage pour juger du degré d'immunité obtenue par la vaccination. Il est évident que l'immunité anticholérique pour autant qu'elle existe réellement, est également, comme l'immunité antityphique et antidysentérique, avant tout locale c'est-à-dire intestinale.

### 5° La vaccination antipesteuse.

Il était connu depuis longtemps que les anciens pestiférés étaient devenus réfractaires ou du moins présentaient si peu de réceptivité pour la maladie que exposés à la contagion (les gardes-malades) ils ne contractaient que rarement l'affection.

Les premiers essais pour conférer artificiellement de l'immunité se faisaient en provoquant une infection pesteuse bénigne. On appliquait sur la peau, par l'intermédiaire d'un pansement, du pus prélevé aux bubons de malades atteints de peste. Ce procédé de vaccination n'était pas sans danger, parce que l'infection qui devait conférer l'immunité n'était pas toujours bénigne. Elle était quelquefois grave, voire mortelle.

Haffkine (1) se servit le premier de microbes tués. Il prépare son vaccin en chauffant à 65° durant une heure

---

(1) *Haffkine. Bullet. Inst. Pasteur. T. 4.*

des cultures en bouillon âgées d'un mois. Il injecte le vaccin à la dose de 2 à 4 centimètres cubes chez l'adulte, d'un centimètre cube chez l'enfant.

Les manifestations qui suivent cette inoculation sont en partie locales, en partie générales, à l'instar de la vaccination anticholérique.

La Commission allemande recommande pour la préparation du vaccin les cultures sur gélose, parce qu'elles permettent un dosage plus exact de l'activité du vaccin. On inocule environ 20 milligrammes de culture, soit la quantité de microbes provenant de l'émulsion d'une culture sur un tube de gélose inclinée. Il existe encore beaucoup d'autres vaccins qui n'ont pas encore été largement expérimentés et dont il serait difficile de préciser les avantages et les inconvénients.

Quelques-uns préconisent des vaccins constitués par des cultures vivantes atténuées dans leur virulence ou bien mélangées avec du sérum spécifique. Bien que des savants de grande autorité tels que Strong (1), appuient cette manière de procéder en disant qu'une immunité tout à fait efficace ne peut être obtenue que par l'inoculation de bacilles vivants, il est facile de comprendre que les autorités sanitaires hésiteront toujours devant l'application de semblables vaccins.

Quant à l'utilité de cette vaccination préventive, elle peut être considérée à présent comme établie en ce qui concerne la peste bubonique. Il existe une quantité remarquable de preuves attestant ce fait.

Pour la forme pulmonaire, les résultats obtenus en Mandchourie ont été quelque peu contradictoires. D'après quelques-uns, le vaccin se serait montré absolument inefficace; d'après d'autres il aurait exercé une certaine action préventive. Dans tous les cas il n'y a rien d'étonnant à ce

---

(1) *Strong*. Office internat. d'Hygiène publique. T. IV n° 9.

que les résultats obtenus dans une épidémie de peste pulmonaire ne soient pas comparables à ceux notés dans les épidémies de peste bubonique. En effet, la résistance conférée par la vaccination n'est que relative. Elle peut être suffisante pour nous préserver dans la généralité des cas contre la forme bubonique, sans être à même de protéger l'organisme contre l'infection pulmonaire où la contamination est beaucoup plus massive que dans la forme précédente.

## 6. Vaccination antidiphtérique.

La diphtérie étant essentiellement, comme nous le verrons plus loin, une intoxication, la vaccination doit avant tout viser la production d'antitoxines.

Sans doute, par des inoculations appropriées de microbes atténués ou tués, on pourrait produire des anticorps nuisibles au développement de ces bacilles, pour autant bien entendu qu'ils en subissent l'influence, c'est-à-dire le contact. Or, comme nous le dirons plus loin, les bacilles de la diphtérie n'envahissent pas le sang. En conséquence les substances bactéricides formées par l'injection de cultures tuées ne peuvent avoir sur eux aucune action, leur développement se faisant exclusivement à la surface des muqueuses, donc en dehors du champ d'action des anticorps du sang.

Il n'en est pas de même des antitoxines, puisque elles neutralisent les toxines à fur et à mesure de leur résorption.

On peut obtenir la production d'antitoxines en injectant à l'organisme soit de la toxine soit un mélange de toxine et de sérum.

v. Behring préconise comme vaccin un mélange des deux substances en question tel qu'inoculé au cobaye, il est pour ainsi dire totalement dépourvu d'action toxique.

Le vaccin est administré de préférence par inoculation intradermique. Pour pratiquer celle-ci, on fait avec le

pouce et l'index un pli dans la peau du bras ou du dos et on enfonce prudemment dans l'épaisseur du derme, le fin trocart surmontant la seringue de façon à ce que le biseau du trocart regarde la surface libre de la peau. Par une pression douce on injecte la dose voulue de vaccin de 0.1 à 0.3 centimètre cube.

Une seule inoculation ne suffit pas toujours pour assurer l'immunité surtout quand celle-ci n'a pas été suivie de réaction locale nette. Dans ces conditions, on renouvelle l'injection et on augmente progressivement la dose (0,2 à 0,3 centimètre cube) jusqu'à obtenir des manifestations locales plus évidentes. Les uns recommandent d'espacer les injections de 10 à 12 jours, d'autres préconisent des inoculations plus rapprochées.

Les manifestations réactionnelles (1) qui suivent ces inoculations sont presque toujours exclusivement locales : rougeur et infiltration de la peau au niveau de l'inoculation.

Sous l'influence de cette vaccination, il se produit dans le sang, de l'antitoxine en quantité variable, en moyenne d'après les recherches des élèves de v. Behring, largement assez pour assurer l'immunité. Etant donné que ces antitoxines sont produites par l'organisme même de l'enfant, elles ne sont pas détruites comme celles administrées passivement dans la sérothérapie préventive et c'est à ce point de vue que cette méthode constitue un réel progrès dans la prophylaxie de la diphtérie. Il est probable que l'immunité ainsi obtenue est aussi durable que celle acquise au cours des autres vaccinations.

v. Behring (2) conseille de ne pas utiliser son vaccin chez les nourrissons âgés de moins de 9 mois et chez les enfants scrofuleux. Les maladies fébriles autres que la tuberculose ne constituent pas une contre-indication. Le danger d'une contamination immédiate par le bacille de

---

(1) *Kleinschmidt et Viereck*. Deutsche med. Wochenschrift 1913.

(2) *von Behring*. Congrès de médecine interne, Wiesbaden 1914.



Loeffler n'en constitue pas davantage. D'après Kirsling (1) la vaccination pratiquée pendant la période d'incubation de la maladie, exerce une influence favorable sur la diphtérie en ce sens que la maladie évolue chez ces enfants d'une façon particulièrement bénigne. Chez les porteurs de germes, le vaccin peut également être injecté. Son influence sur la persistance du bacille de Loeffler est nulle.

Quant à la valeur pratique de la méthode, ce vaccin n'a été utilisé que dans les cliniques de Marbourg et, il nous paraît prématuré de se prononcer définitivement sur sa valeur.

Pour terminer le paragraphe relatif aux vaccinations préventives, nous signalons en passant les essais d'immunisation contre la pneumonie au moyen de cultures tuées de pneumocoques comme tels (2) ou associés à d'autres germes pathogènes (bacille de Pfeiffer, streptocoques, staphylocoques, pneumobacilles) (3).

Les auteurs qui se sont occupés de ces vaccinations prétendent avoir réduit ainsi les cas de pneumonie grave au cours de l'épidémie de grippe.

---

## CHAPITRE II (SUITE).

### III. Vaccinothérapie.

- 1° Vaccination antituberculeuse.
- 2° Vaccinothérapie antistaphylococcique.
- 3° Vaccinothérapie antigonococcique.
- 4° Vaccinothérapie antistreptococcique et antipneumococcique.
- 5° Vaccinothérapie dans la coqueluche, etc.

Pendant longtemps la vaccination ne fut utilisée qu'à

---

(1) *Kirsling*. Deutsche med. Wochenschr. 1913.

(2) *Cecil et Vaughan*. The Journal of experimental Medecine. Mai 1919.

(3) *Cadham*. The Lancet. Mai 1919.

titre préventif. Dans ces dernières années son domaine s'est notablement étendu et quantité d'affections ont été traitées avantageusement par cette méthode. Nous examinerons ici quelques-unes de ces vaccinothérapies en indiquant leur technique et les résultats qu'elles peuvent fournir dans la pratique.

### 1° Vaccination contre la tuberculose.

La vaccination tuberculeuse peut se pratiquer dans un double but : soit pour renforcer l'organisme dans sa lutte contre le bacille de Koch, soit pour le refaire en cas d'atteinte.

**Vaccination préventive.** — Considérons d'abord la vaccination en tant que mesure préventive.

On suit à cet effet deux méthodes, basées respectivement sur l'inoculation de cultures vivantes ou tuées.

Dans la vaccination on se sert assez peu de bacilles vivants, à cause des dangers que cette pratique comporte. Si on s'y résout malgré cela, il importe de n'injecter que des doses minimales (subléthales) (1) ou de les introduire par une voie peu appropriée à la contamination, telle le tractus digestif (2).

v. Behring (3) inaugura en 1901 une méthode moins dangereuse. Son vaccin était constitué par une variété de bacilles de virulence moindre pour l'espèce animale à traiter. C'est ainsi qu'il inoculait les bovidés au moyen de bacilles du type humain. Le « bovovaccin » préparé à l'Institut de Behring, est de cet ordre. Il en est de même

---

(1) *Grancher et Ledoux-Libard*. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1891.

(2) *Calmette et Guérin*. Ann. Inst. Pasteur, 1907 et 1908.

(3) v. *Behring, Römer und Ruppel*. Beiträge zur experim. Therapie. H. 5, 1902.

du « Tauruman », un vaccin délivré en 1905 par la firme Höchst. Ces substances s'injectent dans les veines des jeunes veaux. Elles ne sont d'aucune application pour les animaux adultes en raison des dangers qu'elles présentent et de la contamination du lait qu'elles peuvent occasionner. En général, une seule injection suffit à conférer un certain degré d'immunité au bout de trois mois.

Friedmann (1) tenta la vaccination de plusieurs espèces animales au moyen de bacilles provenant de tortues. Le succès ne justifia pas son attente (2). Cette méthode est dangereuse (3) et n'augmente pas la résistance de l'organisme dans des proportions considérables.

On essaya aussi de vacciner les animaux en se servant de leurs bacilles propres, dont on avait préalablement atténué la virulence par passages à la chaleur ou par addition de substances chimiques.

C'est ainsi que Smith (4) injecta les bovidés avec des cultures du type bovin portées à 60°; et qu'Arloing (5) se servit, dans ses inoculations, de cultures atténuées maintenues à une température de 42-43°.

D'après Levy (6), l'addition de 50 à 80 p. c. de glycérine ou de 25 à 50 p. c. d'une solution sucrée, détermine une atténuation analogue. A vrai dire, la glycérine est moins avantageuse que le sucre. Elle amène à la longue une inactivation totale de la culture. En ce qui concerne le sucre, au contraire, on peut au moment voulu amener la dessiccation de la culture dans le vide. Les bactéries se trouvent ainsi soustraites à son action.

---

(1) *Friedmann. D. M. Wochenschr. 1903-4-5.*

(2) *Weber und Titze. Tuberkulose Arbeite aus dem Gesundheitsamt. H. 7.*

(3) *Libbertz und Ruppel. D. M. Wochenschr. 1905.*

(4) *Smith. Journ. of med. research. 1908. Bd. 18.*

(5) *Arloing. Rev. gén. méd. Vétérinaire, 1909.*

(6) *Levy. Centralbl. für Bakt. Bd. 33. Bd. 42, 46, 47.*

Pour terminer, disons encore qu'on s'est servi dans un but de vaccination (1), de cultures de quelques bacilles présentant une certaine ressemblance avec le bacille de la tuberculose. Tels sont : le bacille de la fléole et les bacilles acido-résistants trouvés dans le fumier et dans le beurre. L'insuffisance de ces recherches ne nous permet pas d'en tirer des conclusions.

Les diverses tuberculines de Koch employées, par lui (2) et par d'autres (3) occupent le premier rang dans la vaccination antituberculeuses au moyen de cultures tuées. Il est certain que leur inoculation augmente dans une certaine mesure la résistance de l'organisme. En voici la preuve, fournie par Calmette et Guérin (4).

On injecte tous les six à dix jours 1/2 ccm. de tuberculine à des bœufs. On leur inocule ensuite des bacilles vivants. On constate alors une réaction fébrile intense, suivie d'une atteinte de maladie évoluant lentement. La même inoculation, pratiquée sur des animaux neufs, servant de témoins, ne détermine pas de réaction immédiate, mais amène au bout de deux semaines, l'éclosion d'une tuberculose généralisée.

D'autres auteurs se servirent de bacilles tués par chauffage ou par addition de glycérine. Les résultats qu'ils obtinrent furent moins satisfaisants en raison des difficultés de la résorption et des suppurations locales éventuelles déterminées par l'inoculation. De plus, l'injection de ces cultures par voie intra-veineuse amène fréquemment des lésions tuberculeuses dans les organes.

Il nous faut relater ici la méthode suivie par Heymans (5), d'après laquelle l'immunité pourrait s'établir par simple inoculation des produits de sécrétion des microbes.

---

(1) Moëller. D. M. Wochenschr. 1904.

(2) Koch, Wochenschr. 1897.

(3) Beck, *ibid.* 1908.

(4) Calmette et Guérin. Ann. Pasteur, Bd. 22.

(5) Heymans. Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique. 1904-5-6-7-8.

Ce savant introduit sous la peau de petits sacs de collodion, renfermant des bacilles, tantôt du type humain, tantôt du type bovin. De cette façon, seuls les produits solubles passent dans l'organisme. L'immunité obtenue de la sorte est fort contestée (1).

Ces méthodes ne sont pas toutes inoffensives. Il en est qui malgré les soins et la prudence apportés à leur application, entraînent une certaine mortalité. De plus, elles ne confèrent pas à proprement parler l'immunité, mais seulement un certain degré de résistance, insuffisant à la protection de l'organisme contre le bacille virulent. Les microbes ne meurent point (2). Ils se retranchent dans les ganglions lymphatiques où ils se maintiennent sans amener aucune manifestation pathologique. Toutefois quelques mois plus tard, ces bacilles deviennent le point de départ de pullulations avec retentissements locaux. Ce phénomène s'accorde très bien avec le caractère transitoire de l'augmentation de résistance. L'immunité disparaît en peu de mois (12 à 15) laissant de nouveau les animaux sensibles à l'infection.

Ce serait une erreur de vouloir répéter les injections dans le dessein de prolonger la résistance acquise. Le procédé est dangereux pour les animaux adultes, surtout pour les vaches laitières. Cette remarque s'adresse surtout à l'inoculation au moyen de bacilles vivants.

**Vaccinothérapie.** — Abordons maintenant l'étude de l'inoculation comme moyen curatif.

Après la découverte du bacille, Koch(3) crut avoir trouvé dans sa tuberculine la clef du traitement de la maladie. Il obtenait son produit en évaporant jusqu'à réduction au 1/10 une culture de bacilles sur bouillon, maintenue préalable-

---

(1) Rapp. de Commiss. Liénaux rapporteur 1912.

(2) Moussu, sem. médic., 1904.

(3) Koch. Centralbl. für Bakt., 1890.



ment à l'étuve pendant 4 à 5 semaines. L'élimination des bacilles du résidu était acquise par filtration.

La méthode essuya un échec complet, attribuable surtout au fait que Koch visait à atteindre et à entretenir l'état réactionnel.

Cette exigence lui avait semblé logique à la suite d'observations concernant la réaction opposée par les parties saines aux tissus malades. Contre son attente le traitement amena la déchéance et la mort précoce des sujets traités.

Denys (2) comprit le premier les vices de la méthode et la nécessité de supprimer toute réaction même la plus légère.

A cet effet, il prépara une nouvelle tuberculine, appelée encore bouillon filtré. Les bacilles sont ensemencés sur un bouillon glyciné, maintenu à l'étuve pendant quelques semaines et passé ensuite à travers de la porcelaine.

Le bouillon filtré ne subit ni chauffage ni autre traitement.

Les réactions consécutives à l'injection de tuberculine sont de diverses natures :

1. Réaction locale : quelques heures après l'injection de tuberculine, on observe une vive rougeur à l'endroit de l'inoculation. Le tissu conjonctif sous-cutané présente de l'œdème et est douloureux au palper. Ces troubles disparaissent après peu de jours.

2. Réactions générales. Fièvre, céphalalgie malaise, fatigue, et inappétence.

L'ascension fébrile se perçoit le plus aisément. La température s'élève d'ordinaire le jour même de l'injection. Elle est précédée par des frissons d'intensité variable. Le plus souvent, la température redevient normale après peu de jours.

3. Réaction focale : les organes atteints accusent une recrudescence de symptômes.

---

(1) Denys. C. r. du 1<sup>er</sup> Congrès pour l'Etude de la Tuberculose, Paris.

Il importe, d'après Denys, d'éviter soigneusement chacune de ces réactions. Aussi conseille-t-il de commencer par l'injection de doses infinitésimales.

En ce qui concerne les malades afébriles, on commence par 0,000 000 l à 0,000 001  $\text{cm}^3$ , soit  $1/10 \text{ cm}^3$  de B. F. 0/1000 où  $1/10 \text{ cm}^3$  B. F. 0/100.

L'état fébrile ne constitue pas une contre-indication. Mais un repos au lit est exigé préalablement. Si la fièvre cède, on commence par l'injection de 0,000.000.01  $\text{cm}^3$ , soit  $1/10 \text{ cm}^3$  de B. F. 0/10.000.

Si elle persiste au contraire, on ne laisse pas pour cela d'injecter, mais on se limite à 0,000.000.001  $\text{cm}^3$ , soit  $1/10 \text{ cm}^3$  de B. F. 0/100.000.

On augmente insensiblement les doses. De cette façon on habitue progressivement l'organisme à de fortes quantités. On augmente d'ordinaire de  $1/10 \text{ cm}^3$  à la fois.

Quand on a injecté 0,9 ou 1 centimètre cube de la première dilution, on commence la cure avec la dilution moins forte jusqu'à inoculer finalement 1 centimètre cube de bouillon filtré non dilué.

Ci-dessous les diverses dilutions utilisées (1).

1° T III	ou le bouillon filtré non dilué			
2° T II	»	»	»	1/10
3° T I	»	»	»	1/100
4° T 0	»	»	»	1/1000
5° T 0/10	»	»	»	1/10.000
6° T 0/100	»	»	»	1/100.000
7° T 0/1000	»	»	»	1/1.000.000
8° T 0/10.000	»	»	»	1/10.000.000
9° T 0/100.000	»	»	»	1/100.000.000

Comme vous le voyez, quand on se sert de fortes dilutions, on injecte des doses infinitésimales.

D'après Denys, il n'est pas toujours nécessaire d'atteindre dans la vaccination les fortes doses T. II et T. III.

---

(1) Remarque. Les dilutions se font avec du bouillon additionné de thymol.

Parfois même il est prudent de s'en tenir aux doses T. I ou même T. 0.

Les indications varient avec la tolérance personnelle du malade. Ce coefficient est fort variable. La vaccination peut être très aisée, ne donnant lieu à aucune difficulté chez tel malade, tandis que chez un autre à très grande sensibilité, le traitement sera d'application difficile.

En cas de réaction, fût elle minime, telle que fièvre à 1/10 de degré, fatigue, recrudescence de toux ou simple gonflement à l'endroit de l'inoculation, quelle conduite tenir?

Il faut d'après les indications de Denys :

1° Suspendre le traitement spécifique pendant toute la durée de la réaction.

2° Ne reprendre les injections que quand la température est devenue normale depuis 2 ou 3 jours.

3° Ne pas augmenter la dose, mais la maintenir, ou même la diminuer, afin d'y accoutumer l'organisme.

Ces mesures ont leur importance pour prévenir les réactions.

D'autre part il est nécessaire dans l'intérêt du malade d'établir le diagnostic le plus tôt possible afin de pouvoir instituer le traitement d'une manière précoce.

La tuberculine de Koch peut rendre des services appréciables à ce sujet. Elle peut révéler une tuberculose latente.

Ainsi appliquée, la cure au bouillon filtré donne d'après Denys (1) pleine satisfaction. Voici les résultats qu'il a obtenus chez 442 tuberculeux plus ou moins gravement atteints :

Guérisons avec disparition des bacilles . . . . .	43,6 p. c.
Quasi-guérisons . . . . .	12,6 p. c.
Fortes améliorations . . . . .	8,1 p. c.
Améliorations. . . . .	6,5 p. c.
Etats stationnaires . . . . .	4,2 p. c.
Reculs . . . . .	2 p. c.
Morts . . . . .	22,6 p. c.

---

(1) Denys. Conf. faite à Davos 1906.

Denys considère comme quasi guéris les malades traités qui ont les apparences de la santé mais qui ont encore un peu d'expectoration avec bacilles. Cette expectoration n'est pas l'indice d'un processus infectieux actif, mais résulte de l'élimination de noyaux caséux farcis de microbes.

Confrontons ces résultats avec ceux enregistrés par le même auteur chez 39 malades qui refusèrent de se soumettre aux injections de tuberculine quoique aussi bien indiquées que pour les premiers.

Guérisons . . . .	4
Etats stationnaires	2
Reculs . . . .	9
Morts . . . .	24

Si nous comparons ces deux statistiques il est incontestable que le traitement spécifique exerce une influence favorable sur la tuberculose.

Toutefois cette opinion est loin d'être partagée par tous ceux qui ont utilisé le bouillon filtré et moi-même j'ai la conviction que l'amélioration qui se produit au cours de la cure provient plus du traitement général et notamment de l'absence de fièvre que des injections de tuberculine. J'ai obtenu des résultats tout aussi favorables chez mes malades traités sans tuberculine que chez ceux qui subissaient des injections, à condition d'exiger d'eux qu'ils prennent trois fois par jour leur température et que par un repos approprié ils évitent soigneusement toute ascension fébrile. D'ailleurs d'après l'avis de spécialistes, les résultats obtenus avec les tuberculines quelque soit leur provenance correspondent sensiblement à ceux que l'on observe dans les sanatoria où les malades sont soumis au régime de sur-alimentation et de repos.

On ne peut pas exagérer l'importance de ce traitement soi-disant spécifique et il ne faut pas mettre sur le compte de la production de substances bactériotropiques ou autres l'effet utile d'une semblable cure. Car le bacille de Koch

a beau être phagocyté, il n'est pas tué pour cela et c'est lui qui en se multipliant et en sécrétant des produits toxiques, provoque nécessairement la mort du phagocyte. Tous ceux qui ont travaillé la question de la tuberculose, connaissent la résistance du bacille de Koch et savent que la guérison de cette affection ne résulte pas de la productions d'anticorps mais qu'elle se fait par une prolifération conjonctive qui encapsule les lésions.

Sans doute, on pourrait nous objecter ici que grâce au traitement à la tuberculine, on peut modifier favorablement l'évolution de la maladie au point qu'elle devienne en quelque sorte torpide. Nous répondrons à cela que ces évolutions se présentent aussi chez les malades non traités et que rien ne nous autorise à mettre ce changement favorable sur le compte exclusif de la cure à la tuberculine. D'ailleurs il n'est pas rare de constater que, malgré les injections de tuberculine admirablement supportées, chez certains malades les lésions évoluent et s'étendent comme si on ne faisait rien. En outre j'ai vu survenir chez certains malades qui avaient suivi toute la cure, des généralisations ou des extensions brusques du mal, ce qui ne plaide évidemment pas en faveur de la vaccination avec la tuberculine.

Mais si la tuberculine ne présente qu'une efficacité très douteuse il ne faut pas non plus lui attribuer des défauts qu'elle n'a pas. Nous ne pouvons pas admettre, comme certains auteurs le prétendent, que cette cure soit dangereuse et à rejeter pour ce motif, bien entendu quand la cure est appliquée suivant les préceptes formulés par Denys.

Sans doute des injections mal dosées peuvent produire des manifestations réactionnelles nuisibles, et, éventuellement par la congestion du foyer tuberculeux, amener une mobilisation des bacilles et aussi donner lieu à de nouvelles localisations voire des généralisations.

On doit éviter ces réactions ou elles doivent être si



minimes qu'il ne peut en résulter aucune aggravation. Ainsi il est possible qu'une légère réaction focale, cliniquement toujours encore imperceptible, favorise par la légère congestion, la prolifération conjonctive et ainsi soit utile à la guérison.

On objecte parfois que la cure au bouillon filtré n'est pas une méthode rationnelle. En effet, en injectant de la tuberculine à des sujets déjà atteints de tuberculose, on ne fait qu'augmenter l'empoisonnement et le résultat ne peut être qu'une aggravation de leur état.

Cette objection, qui à première vue paraît sérieuse, suppose que les produits de sécrétion répandus par les bacilles dans l'organisme sont identiques à ceux qui se forment dans les cultures. Or, les résultats expérimentaux montrent qu'avec le bouillon filtré on peut obtenir un certain degré d'immunité contre la tuberculine, ce qui ne se présente pas chez le tuberculeux laissé à ses propres forces, c'est-à-dire non soumis à la cure de la tuberculine.

Nous avons vu qu'il ne faut pas mettre l'augmentation de la résistance sur le compte d'une production, dans le sérum du malade, de substances telles que bactériotropines ou autitoxines. Elle consiste plutôt en une espèce d'immunité cellulaire.

Cette conception explique l'échec de toutes les tentatives de sérothérapie(1). Calmette(2) et Guérin ont constaté l'absence de toute vertu curative du sérum d'animaux immunisés.

Il existe encore beaucoup d'autres tuberculines. Koch livra successivement les tuberculines T. A., T. O., T. R Jochmann, Maréchal, Klebs et Marigliano, firent des produits analogues. Les résultats obtenus sont plus au moins satisfaisants dans la mesure où l'état réactionnel est évité!

---

(1) *Marigliano. La réforme médicale, 1895.*

(2) *Calmette et Guérin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 25 Sept.*

## 2° La vaccinothérapie antistaphylococcique.

Cette thérapeutique a pris son point de départ dans les travaux de Wright (1) qui, le premier, inocula à l'homme dans un but curatif une émulsion de staphylocoques tués par la chaleur. Les recherches de Denys (2) avaient préparé la voie à cette thérapeutique en établissant que l'injection de microbes tués (streptocoques) conférait au sérum du sujet traité la propriété de préparer ces microbes à la phagocytose. Wright en publiant ses recherches sur les opsonines ne fit rien de neuf, ses résultats n'étant qu'une confirmation de tout ce qui avait été établi et précisé par Denys. Mais, nous devons toutefois lui reconnaître le mérite d'avoir puissamment contribué par ses publications à montrer l'efficacité des vaccins comme agents curatifs.

Malheureusement, par la vogue de cette thérapeutique, la technique préconisée par Wright était d'une application si difficile que, sans simplification, la méthode serait restée peu pratiquée. D'après Wright on devait se guider sur les réactions humérales du sujet traité pour préciser la dose de vaccin à inoculer et établir le moment favorable à l'injection. Il examinait les réactions humérales en dosant les opsonines, c'est-à-dire les substances qui agissent sur les microbes pour les préparer à la phagocytose. La technique à employer pour faire le dosage était si compliquée qu'elle présentait encore pour le bactériologue des difficultés très sérieuses. Heureusement, la pratique démontra bientôt que ces dosages étaient superflus et qu'on pouvait très bien se baser sur les réactions générales ou locales dans la pratique de la vaccinothérapie.

En ce qui concerne le vaccin, on en trouve dans le commerce (stock-vaccins). Ils sont préparés à l'aide d'un échantillon de staphylocoques de provenance quelconque.

---

(1) *Wright*. The Lancet. 2 march. 1902.

(2) *Denys et Leclef*. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1895.

Ils donnent de moins bons résultats que les vaccins préparés avec la souche isolée chez le malade, obtenue par l'ensemencement d'un peu de pus de la lésion à traiter sur des tubes de gélose inclinée (autovaccins).

Le mode de procéder à la préparation du vaccin est le suivant : Supposons un malade atteint de furonculose. Après avoir nettoyé soigneusement, voire aseptisé un furoncle bien mûr, on fait sortir par pression un peu de pus qu'on recueille avec une anse de platine préalablement stérilisée. On ensemence ensuite avec cette anse deux ou trois tubes de gélose inclinée et cela en passant d'un tube à un autre sans recharger le fil de platine. Dans ces conditions on obtient, au moins sur les derniers tubes ensemencés, des colonies bien isolées. Ces ensemencements ne comportent aucune difficulté et peuvent être exécutés par tout praticien. Il suffit de se procurer quelques tubes de gélose, soit dans le commerce, soit au laboratoire même qui devra fabriquer le vaccin. Nous attirons seulement l'attention sur la nécessité qu'il y a de stériliser l'anse avant de prélever le produit, et de la charger directement de pus sans aller la mettre en contact avec la peau, ce qui expose à prélever un mélange de staphylocoques saprophytes et pathogènes. Maintenant en prélevant d'une colonie isolée pour faire les réensemencements qui fourniront les cultures massives destinées à la préparation du vaccin, il peut arriver que ce dernier soit fait avec la variété saprophyte au lieu d'être préparé avec le microbe pathogène, et cela parce que le pouvoir chromogène des staphylocoques ne peut pas servir à différencier les espèces.

Après 24 heures d'étuve, les cultures sont émulsionnées dans de l'eau physiologique et stérilisées ensuite soit par la chaleur, 56 degrés durant deux heures, soit par l'addition d'antiseptiques : acide phénique, chloroforme. Quand les cultures ont été tuées par la chaleur, il est encore à conseiller d'y ajouter une petite quantité d'acide phénique, pour

mieux assurer la conservation du vaccin et pour le protéger contre les contaminations accidentelles toujours possibles lors des divers prélèvements au cours de la cure.

La concentration du vaccin est calculée d'après le nombre de microbes : chaque centimètre cube doit renfermer environ 1000 millions de microbes. Cette numération se fait d'après un des procédés précédemment indiqués, de préférence par la méthode de Wright, c'est-à-dire par comparaison avec la composition du sang. A dilution égale, il faut environ 1 microbe pour 5 globules rouges puisque le sang humain renferme approximativement 5.000.000.000 de globules par centimètre cube.

La question des doses est assez importante : les uns commencent avec  $1/10$  de centimètre cube et augmentent à chaque injection d'un dixième de centimètre cube ; d'autres débutent dans la cure avec  $1/4$  de centimètre cube et inoculent ensuite successivement  $1/2$ ,  $3/4$ , 1,  $1\ 1/4$ ,  $1\ 1/2$ ,  $1\ 3/4$ , 2 centimètres cubes. On ne dépasse généralement pas cette dernière dose, mais on la répète jusqu'à vaccination complète, c'est-à-dire jusqu'à ce que la guérison soit obtenue. Bien entendu, la question des doses reste toujours subordonnée aux réactions générales ou locales que le malade peut présenter. Il va de soi qu'on n'augmentera pas la dose si le patient présente une réaction trop vive à la suite d'une inoculation. Dans le but d'éviter la réaction, il est bon d'injecter deux fois la même dose avant d'en inoculer une plus forte. Cette précaution est surtout à conseiller quand on augmente les doses par quart de centimètre cube.

Les injections sont espacées de 4 à 5 jours au début de la cure. Une fois l'affection bien influencée, on peut les espacer davantage ; et, vers la fin du traitement, on n'en fera plus que tous les quinze jours. On n'arrêtera pas la cure dès guérison obtenue. Il est utile de faire encore quelques injections pour prévenir les récidives. Dans le

but de maintenir l'effet de l'immunisation et de prévenir plus sûrement les rechûtes, on recommande généralement d'injecter tous les deux ou trois mois une dose moyenne (1 centimètre cube) de vaccin aux personnes guéries. Quand on ne prend pas cette précaution, il n'est pas rare que des rechûtes se produisent quelques mois, voire parfois quelques semaines après la fin de la cure. Il ne faut pas conclure de là que la vaccinothérapie n'a amené aucune immunité et qu'il est impossible de vacciner contre les infections staphylococciques. Les récides résultent de ce que l'immunité antistaphylococcique n'est guère persistante et qu'elle disparaît assez rapidement quand on ne s'efforce pas de la maintenir par des injections très espacées.

Quant à l'effet local de ces inoculations, il se produit quelquefois une légère tuméfaction accompagnée d'un peu de rougeur surtout quand l'injection a été faite trop superficiellement et que le vaccin a été introduit totalement ou partiellement dans le derme. Les manifestations générales sont peu importantes. Tout au plus peut-on observer un peu d'engourdissement et une légère élévation thermique. Par contre, la réaction localisée dans les lésions mêmes est habituellement assez évidente. Il se produit dans les furoncles et dans les boutons d'acné une véritable congestion. Le pourtour de ces lésions est rouge et congestionné, et les lésions suppurent assez abondamment. Aussi, au début de la cure, le malade estime-t-il généralement que le traitement lui est plutôt nuisible vu que son affection semble nettement s'aggraver. Le médecin ne peut pas se laisser influencer par cette réaction localisée du début, et il fera bien de prévenir le malade de cette éventualité pour ne pas rencontrer d'opposition. Si on continue méthodiquement le traitement, on ne tardera pas à constater l'effet favorable de la cure. Les lésions évoluent plus rapidement qu'avant l'injection du vaccin, et elles suppurent



de moins en moins, si bien que le malade remarque lui-même que ses boutons rentrent sans avoir suppuré et « qu'ils n'aboutissent plus », selon l'expression généralement employée pour désigner cette évolution anormale. A ce moment on constatera aussi que les nouvelles lésions, tout en diminuant d'importance, deviennent moins nombreuses, pour disparaître complètement au bout d'un temps plus ou moins long suivant les cas (quelques semaines).

Ce traitement peut être appliqué à toutes les affections staphylococciques, bien entendu pour autant qu'il s'agit d'affections chroniques. Les staphylococcies cutanées caractérisées par leur chronicité et leurs récidives fréquentes, rentrent dans cette catégorie. Toutes ne sont cependant pas également bien influencées par la cure. La furonculose bénéficie le plus de la vaccinothérapie. Les résultats obtenus par la cure dépassent nettement ceux fournis par d'autres traitements. Dans l'acné, la vaccinothérapie donne des résultats plus inconstants : la forme grave (acné flegmoneuse) est généralement mieux influencée que la variété sans réaction inflammatoire. Les autres affections pouvant être produites par le staphylocoque, telles que l'ostéomyélite, le sycosis de la barbe, peuvent également être traitées par la vaccinothérapie spécifique.

Pour terminer cette question, ajoutons que la vaccinothérapie peut être appliquée, quand on le désire, simultanément avec un autre traitement et qu'elle ne constitue donc pas une contre-indication pour les autres cures, soit locales ou générales.

### **3° La vaccinothérapie antigonococcique.**

Peu d'affections ont moins profité des notions acquises sur le terrain de l'immunité que la blennorrhagie. La cause est connue, tout le monde sait en effet que la gonococcie ne confère pas de l'immunité, mais prédispose plutôt l'organisme à de nouvelles infections.

L'évolution chronique que la gonorrhée ne présente que trop fréquemment, ne résulte pas davantage d'une immunisation de l'organisme infecté, mais est à considérer comme une espèce d'accoutumance à la variété infectante. Nous disons à la variété infectante, car il suffit que l'infecté se contamine avec une nouvelle souche pour que l'affection reprenne son caractère aigu. On ne doit pas conclure de ceci que la gonococcie évolue complètement sans que l'organisme atteint réponde à cette infection par la production d'anticorps spécifiques.

Brück (1), Müller et Oppenheim (2) furent les premiers à mettre ceux-ci en évidence dans des cas de gonorrhée compliquée, en se servant de la méthode de la déviation de l'alexine. On était évidemment tenté d'attribuer à ces substances une fonction de défense quelconque et, dès qu'on eut constaté que le sang des animaux vaccinés avec le gonocoque renfermait des substances analogues, on voulut utiliser ces anticorps dans un but thérapeutique. Cette sérothérapie appliquée dans les cas les plus variés ne donna aucun résultat appréciable et fut rapidement abandonnée. Chose étrange, certains (3) prétendent influencer favorablement les complications de la gonorrhée au moyen du sérum antiméningococcique.

Après avoir employé avec insuccès la sérothérapie, quelques auteurs américains, Buttler et Long (4) Churchill et Soper (5), etc., firent quelques essais avec la vaccinothérapie. Cette cure se fit en injectant aux malades, sous le contrôle du dosage des opsonines, des cultures tuées de

---

(1) C. Brück. D. M. Wochenschr. 1906.

(2) Müller und Oppenheim. W. Klin. Wochenschr. 1906.

(3) Chauvet. L'œuvre médico-chirurgicale n° 68. Masson éditeur.

Malleterre. Les sérums et les vaccins dans les traitements actuels du rhumatisme et de l'orchite blennorrhagique. Thèse Paris 1913.

(4) Buttler and Long. Journ. Amer. med. Assoc. 1908.

(5) Churchill and Soper. *ibid.* 1908.

gonocoques. Les résultats consignés dans leurs travaux furent très favorables à la méthode dans le traitement des complications de la blennorrhagie, telles que les arthrites, les épидидymites, les prostatites, les vulvites et les septicémies. La blennorrhagie ordinaire, par contre, fut peu ou pas influencée par ces injections.

Depuis lors, quantité de travaux ont été publiés sur cette question; et il nous est évidemment impossible de les examiner ici séparément.

D'une façon générale, la plupart des auteurs considèrent la vaccinothérapie comme utile dans le traitement des complications de la gonorrhée. La plupart de ces cures ont été faites avec le vaccin commercial, stock-vaccins connus sous des dénominations diverses ou avec du vaccin autogène. Le traitement, ou pour mieux dire la vaccination, comportait 5 ou 6 injections sous-cutanées de ce produit. Les doses variaient d'un quart de centimètre cube à 1 1/2 centimètre cube. D'après les uns (1) les réactions qui suivaient ces inoculations étaient sans importance. D'après d'autres (2), elles étaient dans certains cas assez violentes pour faire souffrir le malade. Cette différence dans les manifestations consécutives aux inoculations résulte de la différence dans les doses injectées.

Ainsi que nous avons pu nous en convaincre dans deux cas, la réaction est insignifiante quand on se sert de doses modérées de vaccin (1/4 de centimètre cube pour terminer la cure par 1 centimètre cube). Le malade ressent tout au plus une légère tension à l'endroit de l'inoculation. L'ascension thermique est insignifiante et de courte durée (12 heures) : elle ne dépasse pas 1 degré centigrade. Il n'y a pas de troubles généraux et le malade ne se plaint ni de

---

(1) Brück. D. M. Wochenschr. n° 11, 1909.

Hamilton. Jour. of Amer. assoc. 1910.

(2) Fockler. Derm. Wochenschr. Bd. 55, 1912, n° 46.

céphalée ni d'abattement. Quant à l'influence de ces injections sur les organes atteints de complication gonococcique (arthrite, épидидymite), le malade y accuse généralement dans les premières heures qui suivent la première intervention, une certaine accentuation des manifestations douloureuses. Celle-ci cède heureusement assez rapidement; et, dès le lendemain, au plus tard le surlendemain, la douleur et le gonflement diminuent considérablement, si bien que le malade fait remarquer lui-même le changement favorable.

Une dernière remarque concernant les substances qui favorisent prétendument la phagocytose et qui faisaient l'objet de dosages (à la méthode de Wright) de la part des savants américains : L'immunisation contre la blennorrhagie ne doit certes pas être attribuée à une exaltation de la phagocytose, puisque les gonocoques se trouvent déjà normalement à l'intérieur des globules blancs, mais bien plutôt à une augmentation de bactériolyse intracellulaire.

Il en résulte que le dosage des opsonines n'est pas nécessaire ici. Les résultats obtenus sont tout aussi satisfaisants si on se borne exclusivement à l'observation des réactions.

#### **4° La vaccinothérapie antistreptococcique et antipneumococcique.**

Certaines affections des voies respiratoires se prêtent avantageusement à la vaccinothérapie. Déjà en 1897, Denys (1) utilisa la vaccination pour traiter certains cas chroniques de bronchite et de pneumonie, ses recherches sur l'immunité antistreptococcique lui ayant appris que l'injection de streptocoques tués amenait la formation de substances rendant ces microbes mieux phagocytés.

---

(1) *Denys et Vandeveldé. Soc. de biologie, 1897.*

Le Comité de l'Assemblée de la ville de Paris a été chargé de faire un rapport sur les travaux de la Commission de la ville de Paris, et de lui adresser ses conclusions.

Le Comité a l'honneur de vous adresser ce rapport, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.

Le Comité a l'honneur de vous adresser également le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.

Le Comité a l'honneur de vous adresser également le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.

Le Comité a l'honneur de vous adresser également le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.

1. Le Comité a l'honneur de vous adresser le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.
2. Le Comité a l'honneur de vous adresser le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.
3. Le Comité a l'honneur de vous adresser le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.
4. Le Comité a l'honneur de vous adresser le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.
5. Le Comité a l'honneur de vous adresser le rapport de la Commission de la ville de Paris, et de vous prier d'agréer, Monsieur le Maire, l'assurance de sa haute considération.



Voici comment nous procédons ici dans la préparation du vaccin. Nous prenons des expectorations fraîchement recueillies et, par un examen microscopique direct, nous en déterminons la flore. Nous considérons la variété prédominante comme la souche pathogène, et nous nous en servons pour la préparation du vaccin. Pour cela, nous ensemençons une série de tubes de gélose inclinée en passant avec une anse chargée, d'un tube à un autre, sans la recharger. Les derniers tubes ensemencés fournissent toujours des colonies bien isolées. On prélève de celles formées par les microbes pathogènes de quoi ensemencer de nouveaux tubes de gélose lesquels fourniront les cultures massives destinées à la préparation du vaccin. Ce procédé, tout rationnel qu'il paraisse, ne donne pas toujours de bons résultats, et cela parce que le microbe pathogène ne prédomine pas nécessairement dans les expectorations. Le choix basé sur la prédominance de l'une ou l'autre variété de germes n'est donc pas toujours heureux et, quand un vaccin ne donne pas le résultat voulu, on ne doit pas d'emblée renoncer à la vaccinothérapie mais essayer un nouveau vaccin préparé avec une autre variété de microbes ou simplement avec une autre souche. Pour éviter toute erreur dans le choix du germe, on peut préparer le vaccin avec diverses variétés de microbes ; par exemple se servir à la fois du streptocoque et du pneumocoque.

Il importe d'emprunter les germes au malade lui-même. En effet, il existe plusieurs variétés de streptocoques et de pneumocoques ; et il est éminemment avantageux de traiter au moyen de la variété causale.

## 5. La vaccinothérapie dans la coqueluche.

Vu la longue durée de la maladie, la vaccinothérapie semblait ici appelée à rendre de grands services. Malheureusement, cette médication n'a pas donné de résultat.

Bächer et Menschikoff (1) qui ont injecté les cultures tuées du bacille de la coqueluche découvert par Bordet et Gengou (2), n'ont enregistré que des succès.

Pour terminer, nous dirons encore que des essais de vaccinothérapie ont été faits dans d'autres affections entre autres par exemple dans le trachome (3).

Au cours de la guerre on a eu recours à cette méthode pour traiter les complications infectieuses des plaies (4) même celles produites par les microbes anaérobies (5). D'après les observations publiées à ce sujet, ce traitement semble avoir exercé une influence favorable.

---

(1) *Bächer et Menschikoff*. Centrbl. für Bakt. vol 61.

(2) *Bordet et Gengou*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1906.

(3) *Trabut, Nègre et Raynaud* — Le traitement du trachome par des inoculations sous-conjonctivales de virus trachomateux. C. R. Soc. de Biol. 1913. T. I.

(4) *Levaditi*. Vaccination antistreptococcique des plaies de guerre par le lipovaccin et le vaccin éthéro-sensibilisé. Presse médicale, Paris 30 janv. 1919.

(5) *Delbet*. — Quelques observations de plaies de guerre traitées par l'autovaccin iodé total de Weinberg et Seguin. C. R. Soc. de Biol. 1916.

## CHAPITRE III.

### SÉROTHÉRAPIE.

#### Sommaire du chapitre III.

##### I. Sérums antitoxiques.

###### A. Toxines microbiennes.

1. Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.
2. Toxine tétanique et sérum antitétanique.
3. Toxine botulique et sérum antibotulique.
4. Gangrène gazeuse et sérums anti-gangreneux.
5. Toxines staphylococciques et antileucocidine et anti-staphylolisine.

###### 6. Aggressines et anti-aggressines.

###### B. Toxines du règne animal.

1. Hémotoxines simples et hémotoxines complexes.
2. Le sérum antivénimeux.

###### C. Toxines du règne végétal et leurs sérums antitoxiques.

Nous distinguons dans ce chapitre les sérums antitoxiques, bactériolytiques et ceux qui favorisent la phagocytose. Il va de soi que nous n'entendons point affirmer par cette distinction le caractère exclusif soit antitoxique, soit bactériolytique, soit bactériotropique de chacun de ces sérums. La division, faite pour la facilité de l'exposition, est simplement basée sur le fait que les sérums en question renferment plus particulièrement soit de l'antitoxine, soit de la bactériolysine soit de la bactériotropine.

**Considérations générales.** — Les antitoxines sont des substances capables de neutraliser les toxines et de les rendre ainsi inoffensives pour l'organisme.

Certains microbes produisent des quantités considérables de toxine. Les maladies qu'ils déterminent peuvent être

considérées comme des espèces d'intoxication. L'inoculation de toxine isolée amène d'ailleurs les mêmes symptômes.

L'injection successive de doses croissantes de toxine détermine l'immunité chez les animaux. Chacune d'elles s'accompagne d'une réaction amenant la formation d'antitoxines.

Ces substances sont renfermées dans le plasma. Le sérum, recueilli après coagulation de sang, et injecté à des animaux-témoins, rend ces derniers réfractaires à la toxine.

Cette constatation, faite par Behring (1), constitue la base de la sérothérapie.

La neutralisation des toxines par les antitoxines consiste vraisemblablement en une combinaison des deux substances. Ehrlich a démontré qu'elle obéit à la loi des multiples. Considérons une dose mortelle de toxine et une dose d'antitoxine suffisante pour neutraliser la première. On peut impunément multiplier les deux facteurs par un même chiffre : le produit, c'est-à-dire le mélange, reste inactif.

Toutefois, d'après v. Behring, la neutralisation antitoxique définitive ne peut être obtenue *in vitro*, unité pour unité comme on l'admettait jusqu'ici. Car l'injection à l'homme d'un mélange de toxine et d'antitoxine diphtériques effectué dans des proportions telles que l'épreuve sur le cobaye ne produise aucune manifestation, provoque chez l'homme une réaction encore suffisante pour produire un certain degré d'immunisation. C'est sur cette constatation qu'est fondé son procédé (2) de vaccination contre la diphtérie. Smith (3) avait d'ailleurs déjà indiqué antérieurement ce procédé d'immunisation.

---

(1) *Behring et Kitasato. Deutsche med. Wochenschr.* 1890.

*Behring et Wernicke. Zeitschr. für Hygiene.* Bd. 12, 1892.

(2) *Behring. D. M. Wochenschr.* 1913 n° 19 et 21.

(3) *Smith. The Journ. of exp. Med.* Bd. XI.

Les travaux de Martin et de Sherry (1) nous donnent de fortes présomptions en faveur de la théorie de la neutralisation de la toxine par l'antitoxine par voie de combinaison.

Ces savants constatèrent que la toxine diphtérique traversait le filtre de gélatine, à l'opposition de son antitoxine. Le mélange des deux substances dans des proportions aptes à la neutralisation ne permet plus le passage de la toxine. Il faut donc admettre que l'antitoxine a fixé la toxine d'une façon ou d'une autre.

Les toxines se fixent sur les cellules de l'organisme et déterminent leur empoisonnement. D'après la théorie d'Ehrlich (2) la fixation se fait grâce à des groupements haptophores, et l'empoisonnement, grâce à des groupements toxophores. Il est possible d'éliminer le groupement toxophore d'une toxine tout en conservant le groupement haptophore. Le groupement haptophore exerce son action à une température inférieure à celle que requiert le groupement toxophore. Ainsi, lorsqu'on inocule une grenouille avec de la toxine tétanique à la température à 8°, cette toxine se fixe sur les cellules sensibles sans amener d'intoxication. L'empoisonnement ne se produit qu'à la température de 25° ou, mieux encore de 37°.

Il est aisé de prouver que la toxine se fixe déjà sur les cellules à des températures plus basses. En effet, l'analyse du sang des animaux injectés et maintenus à 20 degrés par exemple ne révèle plus la présence de toxine libre. D'autre part, l'injection d'une quantité d'antitoxine suffisante pour neutraliser la dose de toxine administrée n'est pas à même de prévenir l'éclosion des manifestations tétaniques, même si elle est faite avant que l'animal n'ait été

---

(1) *Martin und Sherry*, cités dans *Immunität Schütz-impfung und Serumtherapie* du Prof. Dieudonné, 1905, p. 21.

(2) *Ehrlich*. *Klin. Jahrbuch*, Bd. 6, 1897,



placé à 37°. A supposer que la toxine se soit maintenue à l'état de liberté, la neutralisation n'aurait pas manqué de se faire.

De plus, des recherches minutieuses ont démontré que les groupements toxophores étaient, plus que les haptophores, sensibles aux influences physiques. Ehrlich (1) a constaté la perte en pouvoir de la toxine en cas de conservation prolongée ou de chauffage. Les groupements haptophores conservent leur activité en l'occurrence. Nous nous trouvons donc ici en présence d'un poison diphtérique inoffensif. Dans les toxines de cet ordre, encore appelées toxoïdes, les groupements haptophores sont conservés à l'inverse des groupements toxophores qui sont détruits.

Ces toxines injectées aux animaux peuvent encore amener la formation d'antitoxines après fixation sur des cellules sensibles.

D'après Ehrlich, il faut mettre le stade d'incubation au compte du retard des groupements toxophores dans leur action. L'action des groupements haptophores, au contraire, est très rapide.

Des élèves de Heymans (2) ont observé que la fixation s'effectuait déjà au bout de quelques heures.

L'action de certains groupements toxophores peut toutefois être beaucoup plus rapide et amener ainsi la réduction du stade d'incubation. Il en est ainsi, par exemple, du venin des serpents et du sérum des anguilles.

Ehrlich explique la formation des antitoxines par la réaction des éléments protoplasmiques vivants, et notamment des cellules sensibles.

D'après la théorie des chaînes latérales, la combinaison de cellules sensibles avec la toxine s'effectuerait grâce aux récepteurs de ces éléments. Elle serait conditionnée toute-

---

(1) Ehrlich. Klin. Jahrbuch. Bd. 6.

(2) O. Decroly et Ronse. Arch. Pharmaco dyn. 1897-1899.

fois par l'adaptation exacte des groupements haptophores de la toxine aux récepteurs des cellules, adaptation qu'il faudrait rapprocher de celle d'une clef à une serrure.

L'occupation des récepteurs par les haptophores détermine un déficit en récepteurs cellulaires. L'injection d'une quantité considérable de poison ou sa fixation sur des éléments très sensibles amène la mort des cellules.

L'inoculation est-elle au contraire moins massive ou atteint-elle exclusivement des éléments peu sensibles, la réaction s'établit. L'utilisation et la disparition des récepteurs détermine leur régénération. En vertu de la loi de Weigert, cette régénération dépasse de beaucoup les besoins, au point que les récepteurs néoformés ne trouvent plus suffisamment place sur les cellules et doivent s'en détacher pour circuler librement dans le sérum.

Ces récepteurs libres peuvent très bien fixer et neutraliser les toxines et préserver ainsi les cellules de l'influence des produits toxiques.

L'injection de sérum antitoxique aux animaux leur confère la propriété de neutraliser cette toxine, c'est-à-dire leur procure de l'immunité passive,

Un animal dépourvu de récepteurs pour une toxine est insensible à l'action de cette dernière. Son injection n'amène aucune fixation. La toxine circule librement dans le torrent circulatoire. C'est ainsi qu'on peut retrouver dans le sang du crocodile, et de la tortue le poison tétanique qu'on y a préalablement introduit.

Il ne faut pas toujours conclure de l'insensibilité à l'absence de récepteurs. Faire se peut, en effet, que la toxine se fixe sur des éléments pourvus de récepteurs, mais insensibles. On peut observer chez l'alligator et la poule une fixation de toxine tétanique évoluant sans symptômes.

Après ces considérations d'ordre général, il nous reste à étudier les divers sérums antitoxiques. Nous nous occuperons d'abord des mieux connus, notamment, de ceux

qui ont pour mission de neutraliser les toxines microbiennes. Nous donnerons ensuite un court aperçu des sérums antitoxiques neutralisant les toxines d'origine animale, et celles d'origine végétale.

### 1. Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.

**Préparation de la toxine.** — Le choix de la culture de bacilles diphtériques à employer pour la préparation de la toxine n'est pas sans importance. L'expérience a constaté que les bacilles extrêmement virulents qu'on isole des fausses membranes par exemple et qu'on ensemence sur milieu convenable, peuvent ne sécréter que peu de toxine et par conséquent ne pas convenir pour la préparation de la toxine. On se sert de cultures très toxiques, surtout, de celles isolées par Anna Williams de New-York. La toxicité est maintenue en réensemencant la culture tous les 3 à 4 jours.

Les milieux employés varient dans une certaine mesure d'un Institut à l'autre. Le milieu dont la composition est indiquée ci-après fournit des résultats satisfaisants à l'Institut de Louvain. Notre toxine est active à 1/2 ctgr., en ce sens que l'injection de cette dose à un cobaye de 250 gr. amène la mort de l'animal endéans les quatre jours.

Pour composer le milieu on prend :

1000 cm<sup>3</sup> d'eau

500 gr. de viande hachée.

On laisse en contact pendant 12-24 heures, puis on passe au tamis. Le filtrat est ensuite bouilli, filtré et additionné de :

20 gr. de peptone

5 gr. de sel de cuisine.

On alcalinise au moyen de bicarbonate de soude jusqu'à légère réaction alcaline à la phénolphthaléïne. On fait bouillir à nouveau, on filtre, on décante et on stérilise.

Pour l'ensemencement on se sert d'une culture riche en toxine, portée préalablement en milieu liquide de façon à

obtenir un bon développement sous forme de voile. La force de la toxine varie d'un ballon à un autre. Elle est au maximum dans ceux où le développement est le plus rapide et le plus étendu.

En cas d'insuffisance de la toxine, on a recours à d'autres cultures, ou bien on se contente de déterminer plus exactement la réaction et de mieux alcaliniser le milieu de culture.

Les cultures sont retirées de l'étuve après une semaine et filtrées sur papier à filtrer dans le but d'en éloigner les bacilles. L'addition de toluol a l'avantage de préserver la toxine du contact de l'air. Enfin, la culture est placée à l'obscurité, en raison de l'influence néfaste de la lumière.

Pour apprécier la valeur de la toxine, il suffit d'en injecter sous la peau à un cobaye de 250 gr. et de déterminer la dose minimale susceptible d'amener la mort de l'animal endéans les quatre jours.

L'animal sacrifié manifeste de l'œdème à l'endroit de l'inoculation. Les cavités péritonéale et pleurale renferment un exsudat séreux ou sanguinolent d'importance variable. Les capsules surrénales sont rouges et tuméfiées.

Au dire de Morgenroth (1) la dose mortelle est réduite des deux tiers si l'injection se pratique par voie intra-veineuse.

L'inoculation d'une quantité inférieure à la dose mortelle détermine chez les animaux au bout de trois semaines de la paralysie, attribuable aux toxones, comme nous verrons plus loin.

Le lapin, le mouton, le cheval sont sensibles à la toxine diphtérique.

La souris et le rat sont réfractaires.

Dans l'estimation de la toxine, Ehrlich détermine encore deux autres valeurs :

La dose L°, c'est-à-dire la quantité maximale de poison

---

(1) *Morgenroth. Zeitschr. für Hygiene.* 1904.

qui puisse être encore complètement neutralisée par l'addition d'une unité antitoxique. L'animal inoculé au moyen de ce mélange ne présente alors aucun symptôme, ni local, ni général.

La dose  $L^+$ , c'est-à-dire celle qui renferme encore, dans les mêmes conditions, assez de toxine libre pour amener la mort de l'animal endéans les quatre jours.

On serait tenté de croire que la dose  $L^+$  n'est autre que la dose  $L^0$  augmentée exactement d'une dose mortelle de toxine. Il n'en est rien. Les expériences d'Ehrlich nous apprennent qu'il existe entre ces deux valeurs un écart de plusieurs doses mortelles.

Ce savant a taché d'interpréter le phénomène par la composition complexe de la toxine. Il admet l'existence de toxones, c'est-à-dire de substances qui, tout en n'amenant pas d'empoisonnement aigu, peuvent déterminer cependant l'œdème et la paralysie. Dans le cas de la dose  $L^0$ , l'addition d'une unité antitoxique amène la neutralisation complète, à la fois de la toxine et de la toxone.

L'addition à l'unité antitoxique de quantités croissantes de toxine permet encore, jusqu'à une certaine limite, la neutralisation de la toxine. Par contre, la toxone se maintient libre en partie ou en totalité, et ce en raison de son affinité moindre à l'endroit de l'antitoxine. Il arrive toutefois un moment où la toxine même demeure libre en quantité suffisante pour provoquer la mort de l'animal. On a atteint alors la dose  $L^+$ .

Ainsi les toxones sont justiciables de l'écart exagéré entre les doses  $L^0$  et  $L^+$ , du fait qu'elles ne déterminent pas de symptômes aigus et qu'elles manifestent pour l'antitoxine une affinité moindre que les toxines.

Entre autres faits étranges constatés par Ehrlich, signalons que la dose  $L^+$  peut maintenir son intégrité alors même que la dose exactement mortelle de toxine est réduite de beaucoup.



Ehrlich explique ce phénomène par les toxoïdes. Supposons que les groupements toxophores soient détruits et que seuls les groupements haptophores subsistent, en raison de leur résistance. La toxine devient alors inoffensive et prend le nom de toxoïde. L'affinité de cette toxoïde pour l'antitoxine est plus marquée que celle de la toxine elle-même. Aussi, l'addition de substances antitoxiques détermine-t-elle d'abord la neutralisation des toxoïdes et plus tard seulement celle de la toxine.

Un exemple fera comprendre l'interprétation émise par Ehrlich.

Prenons une toxine diphtérique dont la constitution est la suivante : 70 % de toxines, 20 % de toxones et 10 % de toxoïdes et dont il faut, par exemple, 10 molécules de toxine pour tuer un cobaye de 250 gr. endéans les 4 jours. Supposons que ces 10 molécules de toxine soient contenues dans un demi centigramme de la toxine diphtérique en question, en d'autres mots que la dose mortelle soit 1/2 centigramme.

Si par une cause quelconque (conservation, influence de la lumière ou de la chaleur, etc.), la composition de cette toxine se modifie dans le sens suivant par exemple : 35 % de toxines 20 % de toxones et 45 % de toxoïdes, il est évident que la dose mortelle ne sera plus 1/2 centigramme puisque cette quantité ne contient plus comme dans la toxine non altérée, les 10 molécules de toxine indispensables pour tuer le cobaye.

A cause de la transformation partielle de la toxine en toxoïde, la dose mortelle sera forcément plus élevée : dans la supposition émise plus haut, c'est-à-dire la transformation de 50 % de toxine en toxoïdes, il faudra 1 centigramme de la toxine altérée pour tuer le cobaye.

La dose L+ peut dans ces conditions être restée inchangée. En effet, les molécules de toxine transformées en toxoïdes, tout en perdant leur activité toxique (groupement toxophore) ont conservé leur affinité pour l'antitoxine et inactivent par conséquent celle-ci au même titre que la toxine non altérée. En outre, vu leur affinité pour l'antitoxine plus grande que celle des toxines pour cette même substance, il en résulte que la neutralisation des toxoïdes se fera avant celle des toxines et si la dose de sérum est insuffisante pour neutraliser le tout ce sont les toxines et non les toxoïdes qui resteront non inactivées. Il est évident que dans ces conditions la dose L+ peut rester telle qu'elle était, bien que la dose mortelle ait subi des modifications notables.

**Préparation au sérum.** — On se sert le plus générale-

ment de chevaux dans la préparation du sérum. Multiples sont les procédés d'immunisation. Les inoculations se pratiquent toujours par voie sous-cutanée.

Toutes proportions de poids gardées, le cheval est cent fois plus sensible que le cobaye. Un animal de 500 kgr. meurt à la suite de l'injection de  $1/2 \text{ cm}^3$  de toxine (la dose mortelle pour un cobaye de 250 gr. étant de 0, 03).

Il importe donc de procéder avec une grande circonspection. Il faut inoculer des doses infinitésimales. D'après Roux (1) et Behring (2) mieux vaut encore se servir de poison atténué par destruction des groupements toxophores. On augmente insensiblement les doses, pour arriver à injecter de la toxine pleinement virulente en quantité considérable (jusque  $1/2$  litre.)

De nos jours, on (3) tâche fréquemment d'assurer aux animaux une certaine immunité fondamentale en leur inoculant préalablement une certaine dose d'antitoxine.

Le premier jour on injecte  $100 \text{ cm}^3$  de sérum antitoxique et, le lendemain  $50 \text{ cm}^3$  de toxine. Ces deux injections sont répétées après quelques jours avec gradation progressive. On pratique deux inoculations par semaine, sauf au cas où la température dépasse  $40^\circ$ .

1 <sup>re</sup> inoculation	$100 \text{ cm}^3$ sérum,	le lendemain	$50 \text{ cm}^3$ toxine
2 <sup>e</sup> inoculation	id.	»	id.
3 <sup>e</sup> inoculation	id.	»	$100 \text{ cm}^3$ toxine
4 <sup>e</sup> inoculation	id.	»	id.
5 <sup>e</sup> inoculation	id.	»	$150 \text{ cm}^3$ toxine
6 <sup>e</sup> inoculation	id.	»	id.
7 <sup>e</sup> inoculation	id.	»	$200 \text{ cm}^3$ toxine
8 <sup>e</sup> inoculation	id.		
9 <sup>e</sup> et 10 <sup>e</sup> inoculations $50 \text{ cm}^3$ toxine, etc.			

---

(1) Roux et Martin. Ann. Inst. Pasteur, 1894,

(2) Behring et Knorr. Zeitschr. für Hygiene 1893. Bd. XIII.

(3) Kretz. Handbuch der Techn. und Methodik der Immunitätsf.  
Bd. 2.



Injection du cheval



Saignée du cheval



Lorsque l'immunisation est jugée suffisante, c'est-à-dire lorsque le sérum a le pouvoir antitoxique voulu, soit 300 unités par centimètre cube, on prélève à la jugulaire, du sang dont on recueille le sérum dans des vases stérilisés.

Tous les chevaux injectés d'après la technique indiquée ci-dessus ne fournissent pas du sérum actif. Voici quelques observations à ce sujet.

Sur quatorze chevaux vaccinés récemment dans notre institut, 7 avaient moins de 200 unités par centimètre cube après 9 à 11 mois de vaccination, 2 ont fourni un sérum de 200 unités après 6 à 7 mois d'injection et 5 nous ont donné après 3 mois d'immunisation un sérum qui avait plus de 250 unités et dont un avait entre 1000 et 1200 unités.

Il est d'usage d'ajouter au sérum un peu d'antiseptique pour en assurer la stérilité.

**Contrôle.** — Avant de le livrer au commerce, il importe d'en déterminer la valeur. Le sérum doit satisfaire aux conditions suivantes .

1° Etre inoffensif :

a) être absolument clair et ne présenter aucune précipitation ;

b) ne pas être souillé de microbes tant aérobies qu'anérobies ;

c) renfermer au maximum 0,5 p. c. d'acide phénique ou 0,4 p. c. de tricrésol. On s'assure qu'il n'y a pas excès d'acide phénique, par l'injection d' 1/2 cm<sup>3</sup> de sérum à une souris. Si l'animal meurt par empoisonnement phéniqué, caractérisé par des soubresauts répétés, c'est que la quantité était trop élevée ;

d) ne contenir ni toxine ni germes tétaniques.

2° Avoir une valeur suffisante.

L'analyse complète de la valeur d'un sérum comporterait à vrai dire la détermination des quatre valeurs suivantes :



1° la valeur préventive contre une infection.

2° » » curative » » »

3° » » préventive contre un empoisonnement.

4° » » curative » » »

D'après les recherches de Behring (1) et Berghaus (2), il existe une connexion étroite entre ces diverses données. Pour s'en rendre compte il suffirait de préciser la quantité d'antitoxine contenue dans le sérum.

Cette manière de voir fut énergiquement combattue ces derniers temps par Roux (3) et par plusieurs autres savants (4).

Ils prétendent qu'il ne suffit pas de déterminer la valeur antitoxique, mais qu'il faut encore fixer les doses préventive et curative. Un sérum de pouvoir antitoxique élevé peut n'avoir qu'une valeur préventive et curative minime. Il existe divers procédés de dosage.

**Méthode d'Ehrlich.** — L'unité d'Ehrlich est arbitraire. C'est la dose de sérum suffisante pour neutraliser 100 doses mortelles de toxine. Les animaux inoculés, au moyen de ce mélange ne manifestent aucun symptôme.

C'est à dessein qu'Ehrlich a pris l'antitoxine comme base de dosage. En effet, l'expérience lui a appris que la toxine perd insensiblement son activité et ne peut par conséquent servir de mesure. De plus, il a inauguré une méthode avantageuse pour la conservation intégrale de l'antitoxine. Le sérum est desséché et conservé dans de petits tubes hermétiquement clos, dans un endroit frais à

---

(1) *Behring*, cité par *Otto*. Die Staatliche Prüfung der Heilsera. Jena 1900.

(2) *Berghaus*. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 49 et 50.

(3) *Roux*. Mesure de l'activité des sérums, 8<sup>e</sup> Congrès international. Paris, 1900.

(4) *Cruveilhier*. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905.

*Kraus R. et Schwoner*. Zeitschr. f. Immunitäts. 1909.

*Barikine et Maïkoff*. Charkowsky Medizinsky Journ. 1912.

l'abri de la lumière. Quand il faut de l'antitoxine-étalon, on dissout le contenu d'un petit tube dans de l'eau glycinée de façon que 1 ccm. du produit contienne 10 unités.

Ce sérum constitue le standard-sérum. Il se trouve dans le commerce et sert de base d'appréciation dans tous les laboratoires.

On détermine d'abord la dose de toxine  $L^+$ . A cet effet, on met dans une série de flacons une unité antitoxique (Ehrlich), à laquelle on ajoute des doses croissantes de toxine. Ces divers mélanges sont injectés à des cobayes. La plus petite dose de toxine qui, injectée au cobaye avec l'unité antitoxique de sérum, suffit pour faire mourir l'animal le 4<sup>e</sup> jour, représente la dose  $L^+$ .

Une fois cette dose connue, il est aisé de préciser la valeur d'un sérum. On met dans une série de flacons la dose de toxine  $L^+$  additionnée de quantités variables du sérum à doser. L'animal qui succombe le quatrième jour indique la teneur en antitoxine du sérum employé.

Par des dilutions appropriées on fait en sorte que l'unité antitoxique soit contenue dans 4 cm<sup>3</sup> de liquide.

Un exemple permettra de comprendre aisément.

### 1<sup>o</sup> Détermination de la dose $L^+$

Le sérum-étalon contient 10 U. E. par centimètre cube.

Prenons 1 ctm. cube du sérum-étalon et ajoutons-y 39 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique.

Portons ensuite 4 cm<sup>3</sup> de la dilution, soit 1 unité, dans chaque flacon.

Ajoutons-y respectivement 0,38-0,39-0,40-0,41-0,42 cm<sup>3</sup> de toxine.

Le contenu des différents flacons est injecté à des cobayes de 250 gr. Supposons maintenant que l'animal qui a reçu le mélange contenant 0,40 cm<sup>3</sup> de toxine meure le quatrième jour; que celui qui a reçu l'unité antitoxique 0,41 cm<sup>3</sup> de toxine meure le troisième jour; et celui qui a reçu, outre l'unité antitoxique, 0,39 cm<sup>3</sup> de toxine le cinquième ou le sixième jour. La dose de toxine  $L^+$  est égale à 0,40 cm<sup>3</sup>.

### 2<sup>o</sup> Valeur du sérum.

Admettons qu'on désire éprouver un sérum pour 250, 300 et 350 unités.

A cet effet, faisons d'abord une dilution au 1/40 (1 cm<sup>3</sup> sérum + 39 cm<sup>3</sup> eau physiologique).

1 cm<sup>3</sup> de la dilution 1/40 est mis dans trois flacons. Dans le premier flacon on ajoute 24 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique, dans le deuxième 29 cm<sup>3</sup> et dans le troisième 34 cm<sup>3</sup>.

On porte ensuite 4 cm<sup>3</sup> de ces trois dilutions (soit  $1/40 \times 1/25 \times 4 = 4/1000 = 1/250$ ;  $1/40 \times 1/30 \times 4 = 4/1200 = 1/300$  et  $1/40 \times 1/35 \times 4 = 4/1400 = 1/350$  dans trois nouveaux flacons; et on ajoute à chacun 0,40 de toxine ou la dose L+. Après 1/4 d'heure de contact, le contenu de chaque flacon est inoculé sous la peau d'un cobaye de 250 gr.

Mettons que ni le premier ni le deuxième animal ne meurent endéans les quatre jours, et que l'animal inoculé au moyen de la troisième dilution (1/350 cm<sup>3</sup> de sérum + 0,40 toxine) meure au contraire le deuxième jour. Nous pouvons en conclure que la valeur du sérum est comprise entre 300 et 350 unités.

Ces mêmes opérations, refaites avec des dilutions nouvelles (intermédiaires) permettent de préciser encore davantage la teneur.

**Méthode de Roux.** — Cette méthode détermine les valeurs préventive et curative du sérum.

La valeur est exprimée d'après le coefficient de poids de l'animal. On choisit une dose de toxine susceptible d'amener la mort d'animaux-témoins au bout de 30 à 40 heures.

S'il s'agit de connaître la valeur préventive du sérum, on injecte l'antitoxine 12 heures avant la toxine. Lorsque l'animal n'a pas perdu en poids endéans les 4 à 6 jours qui suivent l'inoculation, on peut en conclure que la dose d'antitoxine employée a été suffisante.

Pour préciser la dose curative, on inocule aux cobayes une dose de toxine, comme pour l'évaluation précédente et six heures après, on leur injecte des doses variables du sérum à examiner : la plus petite dose de sérum qui suffit pour sauver le cobaye durant six jours de l'intoxication mortelle exprime la valeur curative du sérum.

Prenons des exemples :

On dit qu'un sérum a une valeur préventive de 1 pour 25000 lorsqu'il suffit d'en injecter une quantité correspondant à 1/25000 du poids de l'animal, soit 0,01 gr. pour un cobaye de 250 grammes, pour l'immuniser contre une dose mortelle de toxine.

La valeur curative d'un sérum est 1 pour 1000 quand 1/4 de centimètre

cube de sérum soit 0,25 gr. ou 1/1000<sup>ème</sup> du poids de l'animal peut guérir un cobaye de 250 gr. de l'intoxication mortelle expérimentale en question.

**Méthode de Römer.** — L'application de ces méthodes indiquées ci-dessus nécessite un grand nombre d'inoculations. Il y a peu d'années, Römer (1) a décrit une nouvelle méthode de détermination qui se pratique au moyen de doses infinitésimales.

L'inoculation intradermique d'un cobaye avec 1/10 à 1/20 cm<sup>3</sup> d'une dilution de toxine à 1/1000 ou 1/500 détermine une réaction locale à l'endroit de l'inoculation. La peau est rouge et tuméfiée.

La même injection, effectuée après addition d'une petite quantité d'antitoxine, n'amène aucune réaction. Le dosage du sérum comporte donc exclusivement ici la détermination exacte de la quantité d'antitoxine capable de prévenir toute réaction, par exemple 1/100 d'unité antitoxique.

Ainsi, prenons 1 cm<sup>3</sup> d'une dilution de toxine à 1/500, et ajoutons-y 1 cm<sup>3</sup> d'une dilution de sérum au 1/10000. Le mélange est mis d'abord à l'étuve pendant 2 heures et porté ensuite à la glacière pendant 22 heures. Inoculons maintenant par voie intradermique 1/10 ccm. du produit aux cobayes; et supposons qu'il se produise une réaction. Dans ce cas, la dilution de sérum ne comporte pas une masse d'antitoxine suffisante, soit ici 1/100 d'unité antitoxique pour neutraliser complètement la toxine. La teneur du sérum en antitoxines ne comporte donc pas 100 unités par centimètre cube. L'expérience est à refaire avec une concentration plus forte.

Cette méthode a l'avantage de permettre une économie d'animaux. Un même cobaye peut être inoculé à la fois en plusieurs endroits de son corps. De plus, il ressort des recherches de Schick et So (2) que l'animal peut encore

---

(1) Römer et Somogyi. Zeitschr. für Immunitätsf. Vol. 3 1909.

(2) Schick und So, Centralblatt für Bakter. Bd. 66, H. 1.

servir ultérieurement sans présenter de symptômes d'hypersensibilité pour la toxine diphtérique.

**Indications et doses.** — Le sérum antidiphtérique peut servir à la fois de mesure prophylactique et de moyen curatif.

De petites doses, soit 500 à 1000 unités, suffisent dans le traitement préventif. Le sérum confère uniquement une immunité passive. Il importe donc en tous cas d'isoler les malades si l'on veut éviter une nouvelle contagion.

On aurait tort de faire usage de doses énormes dans le traitement curatif. 1000 à 2000 unités suffisent en cas d'intervention précoce. En effet, tant qu'elle ne s'est pas fixée, la toxine est aussi bien sollicitée à s'unir à l'antitoxine qu'aux cellules sensibles. Au contraire, si la toxine a eu le temps de se fixer sur les cellules, son affinité à leur endroit est augmentée proportionnellement à la durée de sa fixation. Aussi faut-il songer de bonne heure au traitement, en d'autres termes bien avant que la dose mortelle de toxine n'ait été fixée.

Supposons qu'il en soit toutefois ainsi ou que l'injection soit pour le moins tardive. Dans ce cas, il importe d'administrer une dose massive de 15.000 à 20.000 unités dans le but de détacher ainsi une partie de la toxine combinée. Cette injection doit se faire en une fois et non se répartir en plusieurs doses quotidiennes. En effet, on ne peut guère espérer le salut que moyennant une surabondance immédiate d'antitoxine. Sous l'influence de l'action massive du sérum, des petites quantités de toxines fixées sont détachées des cellules et neutralisées.

Il est bon de pratiquer dans ces cas l'injection par voie intra-veineuse ou, tout au moins, par voie intra-musculaire. De cette façon l'antitoxine est amenée plus rapidement dans le torrent circulatoire.

Il va de soi que l'antitoxine n'est pas utilisée en totalité.

En effet, l'inoculation de doses réduites (1) introduit dans le sang des quantités d'antitoxine suffisantes pour couvrir les besoins durant toute la durée de la maladie. Au point de vue de la teneur en antitoxine, on ne constate pour ainsi dire aucune différence entre le malade atteint de diphtérie et la personne non atteinte. La courbe indiquant la quantité d'antitoxine existant dans le sang de ces deux sujets injectés avec la même dose de sérum correspond très sensiblement. En conséquence la quantité d'antitoxine utilisée pour neutraliser la toxine résorbée est peu importante.

Quant à l'influence du temps sur l'activité du sérum antidiphtérique, on peut dire que ce sérum conservé dans de bonnes conditions, c'est-à-dire à l'abri de la lumière directe et dans un endroit relativement frais, garde bien ses propriétés antitoxiques. Il se produit évidemment pendant la conservation, une certaine diminution de son pouvoir, mais celle-ci n'est pas suffisante pour qu'on doive en tenir compte dans la pratique.

Au bout de six mois, la perte ne dépasse pas dix pour cent et après un an de conservation, elle est toujours encore en dessous de 20 pour  $\%$ . En d'autres mots un sérum antidiphtérique, qui avait 300 U. E. par centimètre cube, en aura respectivement au bout de six mois et d'un an de conservation, au moins 270 et 240 U. E. Il en résulte que la valeur antitoxique de ce sérum sera largement suffisante pour le traitement de la diphtérie, surtout quand on tient compte des doses que l'on a l'habitude d'administrer.

## 2° Toxine tétanique et sérum antitétanique.

**Préparation de la toxine.** — Le bacille du tétanos est un microbe anaérobie, ne se développant qu'en milieu privé d'air. Il s'ensuit que la préparation de la toxine n'est

---

(1) *Walter Beyer*. D. M. Wochenschr. 12 Dec. 1912.



possible que dans les cultures anaérobies. Le bouillon neutre ordinaire se prête bien au développement du bacille et à l'obtention de la toxine active. Tel quel, le poison obtenu de la sorte ne convient pas toutefois aux recherches expérimentales. En effet, malgré l'addition des désinfectants habituels il y reste toujours un certain nombre de spores vivantes dont l'introduction dans l'organisme peut occasionner de grands accidents d'intoxication.

Aussi tache-t-on d'éliminer les spores par centrifugation du produit ou, mieux encore, par filtration à la bougie de porcelaine.

Le liquide ainsi obtenu ne se prête pas comme tel à la conservation. Il perd rapidement en pouvoir toxique, même si on a soin de le soustraire à l'influence de la lumière et de l'air. Aussi le sature-t-on de sulfate d'ammonium, ce qui amène la précipitation de la toxine tétanique.

On recueille le sédiment dans des terrines ou bien on le presse entre deux feuilles de buvard, tout cela afin de le débarrasser autant que possible du sulfate.

On place ensuite la toxine au dessus de récipients contenant de l'acide sulfurique concentré dans une cloche où l'on fait le vide. On la pulvérise, enfin, et on la répartit dans des tubes vides d'air.

Quant à l'action de la toxine tétanique, on sait qu'elle s'exerce sur la substance médullaire et y détermine les troubles caractéristiques.

Certains auteurs (1) admettent que le transport du poison vers le système nerveux central s'effectue par voie nerveuse. Il en résulte que tous les troubles, tant locaux que généraux, doivent être mis sur le compte de cette fixation.

Zupnik (2) opine pour le transport par voie sanguine.

---

(1) Courmont et Doyon. Arch. de Physiol. 1893.

Meyer und Ranson. Arch. für Exper. Pharmakol. und pathol. Bd. XLIX.

(2) Zupnik. D. M. Wochensch., 1900 et 1905.

De plus cet auteur prétend que la toxine peut aussi se fixer sur les cellules musculaires. D'où il suit que les contractions musculaires doivent être attribuées, non à l'intoxication des centres, mais à celle des muscles eux-mêmes.

Les symptômes principaux de l'intoxication sont le tonus musculaire et l'hyperesthésie nerveuse, dont résultent les spasmes. On peut encore observer chez les animaux et chez les personnes atteintes, de la dyspnée, de la tachycardie et de l'hyperthermie.

En cas d'inoculation sous-cutanée ou intramusculaire de toxine, les muscles régionaux sont les premiers entrepris. Si la dose administrée est inférieure à la dose mortelle, l'effet se limite à quelques muscles; le plus souvent à ceux du membre intéressé. Dans ce cas, le tétanos est local.

Si la dose est plus forte, l'effet s'étend plus loin, d'abord aux muscles symétriques, ensuite au système musculaire tout entier.

L'injection intraveineuse, intrapéritonéale ou subdurale détermine la réaction simultanée de toute la musculature. En cas d'injection intraveineuse, la dose requise est dix fois plus considérable que celle de l'inoculation sous-cutanée.

Les troubles ne succèdent pas immédiatement à l'injection. Il s'intercale un stade d'incubation qui, pour une dose mortelle de toxine est de :

24 heures	pour la souris blanche
24-48 »	» le cobaye
3-4 jours	» le lapin
8-9 »	» le cheval.

Ce stade est un peu raccourci lorsque la dose est plus massive. Il ne se réduit toutefois jamais à zéro, même en cas de doses plusieurs fois mortelles.

La sensibilité des animaux est fort variable d'une espèce à l'autre.

En prenant comme unité de la dose mortelle pour 1 gr. de cheval, nous trouvons :

1 gr. cobaye	2
» chèvre	4
» souris	13
» lapin	2,000
» poule	200,000

Nous avons dit précédemment que la tortue et l'alligator étaient réfractaires. La même remarque s'adresse aux grenouilles, à condition toutefois qu'on ne les porte pas à une température supérieure à leur normale (1)

**Préparation du sérum et dosage.** — Le sérum antitétanique est emprunté aux chevaux. On se sert pour l'immunisation de cultures filtrées ou encore de toxine desséchée. Il va de soi que, dans ce dernier cas, la toxine doit préalablement être débarrassée par dialyse de tout sulfate d'ammonium.

Voici la technique suivie dans l'immunisation. On commence par injecter de la toxine atténuée, soit à la fois de la toxine et du sérum, tout comme dans le cas de la vaccination antidiphthérique. Les inoculations se répètent tous les cinq jours. On augmente insensiblement la quantité de toxine tout en réduisant la dose de sérum, pour finalement injecter de la toxine seule dont on augmente progressivement les doses.

On obtient ainsi au bout de peu de mois une antitoxine pleinement active. Le sérum est soustrait à l'animal 13 jours après la dernière inoculation.

On détermine la valeur du sérum d'après la méthode de Behring. Cette valeur est en fonction de la quantité d'antitoxine. Toutefois, Behring ne se contente pas de doser seulement l'antitoxine. Il détermine encore les valeurs préventive et curative du sérum.

---

(1) Courmont et Doyon. Compte rendu de la Soc. de Biologie, 1898.

L'unité d'antitoxine a été établie à l'Institut « für Experimentelle Therapie ». C'est une valeur arbitraire, conservée dans le dit établissement. On a pris de préférence l'antitoxine comme base de calcul parce que, tout comme dans le sérum antidiphtérique, l'antitoxine est moins sujette à variations que la toxine.

1 cm<sup>3</sup> du sérum-étalon renferme 1/100 d'unité antitoxique.

Voici comment se fait l'évaluation du sérum.

On met dans une première série de flacons 1 cm<sup>3</sup> du sérum-étalon. Une seconde série renferme 1 cm<sup>3</sup> du sérum à examiner, sérum qui est dilué de manière à renfermer sensiblement, lui-aussi, 1/100 d'unité antitoxique par centimètre cube. On ajoute alors à l'une et l'autre série des doses croissantes de toxine tétanique, comportant les doses L° et L+. On ajoute partout de l'eau jusqu'à concurrence de 4 cm<sup>3</sup>. Toxine et antitoxine sont laissées en contact pendant 1/2 heure, après quoi on injecte 0,4 cm<sup>3</sup> du mélange à des souris. L'injection se pratique sous la peau de la patte postérieure.

Si les deux séries ont des effets parallèles, on peut en conclure que les sérums correspondent pour ce qui concerne leur teneur en antitoxines. Au contraire, si la seconde série comporte plus de cas de mort, on peut déduire que le sérum soumis au contrôle est moins actif que le sérum-étalon.

Pour déterminer la valeur curative, il suffit d'injecter aux animaux la dose mortelle de toxine 15 à 20 heures avant l'administration du sérum.

On opère inversement quand il s'agit de déterminer la valeur préventive.

La plupart des sérums antitétaniques renferment 4 à 5 unités par 1 cm<sup>3</sup>. Il en existe aussi de valeur moindre.

En France on n'utilise pas pour le dosage l'unité de mesure allemande mais on exprime la valeur du sérum

d'après le coefficient de poids de l'animal c'est-à-dire d'après le rapport au poids d'une souris, de la quantité de sérum nécessaire pour préserver ou guérir cet animal inoculé avec une dose mortelle de toxine. Ainsi, on dit qu'un sérum a un pouvoir préventif à 1/1.000.000 ou possède 1.000.000 unités préventives quand il suffit d'injecter à une souris 1/1.000.000 de son poids d'un sérum antitétanique pour la protéger contre l'injection d'une dose mortelle de toxine pratiquée 12 heures environ après l'inoculation du sérum.

**Indications.** — L'administration de sérum antitétanique est des plus heureuses dans la prophylaxie. Il suffit de quelques centimètres cubes pour préserver l'organisme. En tout état de cause, toutefois, il importe de laver scrupuleusement les plaies. D'après Bullock et Cramer (On a new factor in the mechanism of bacterial infection — Proceed Royal Soc. B. 1919), la souillure des plaies avec de la terre, non seulement par suite de la pénétration des microbes variés contenus dans le sol, mais encore par l'apport de certains produits chimiques, notamment des sels de calcium, favorise l'intoxication tétanique. En effet, il peut se faire que les blessures renferment des spores du tétanos. En cas d'incurie on s'expose donc à voir surgir la maladie après disparition de l'immunité passive. Calmette (1) conseille même de saupoudrer les plaies suspectes avec du sérum séché avant d'y appliquer un pansement.

En médecine vétérinaire les résultats sont tout aussi favorables et depuis qu'on pratique les injections préventives chez les chevaux (10 à 20 centimètres cubes de sérum) le tétanos traumatique accidentel ou chirurgical est devenu extrêmement rare.

---

(1) Calmette, cité dans Handbuch der Techn. und Methodik. d. Immunitätsf. Bd. 2, p. 158.

Les résultats obtenus au moyen du sérum dans le traitement curatif ne sont guère brillants, sauf dans la forme chronique, où l'administration précoce de doses massives a parfois influencé heureusement le cours de la maladie.

### 3<sup>o</sup> Toxine botulique et sérum antibotulique.

Les recherches de van Ermenghem (1) ont révélé l'existence d'une intoxication un peu spéciale, causée par la toxine botulique.

Le bacille botulique est un microbe anaérobie poussant sur les milieux ordinaires à réaction alcaline. Il sécrète une toxine très active quand il se développe dans un bouillon légèrement alcalin additionné de 2 pour cent de glucose. D'après Dickson (2) le microbe peut également sécréter une toxine active dans des macérations végétales et notamment dans des jus de fruit. Il en résulte que des cas d'intoxication peuvent survenir après l'ingestion de conserves de fruits.

Il se développe le mieux entre 18° et 25°; à la température de 37° le développement est réduit de beaucoup et il ne se forme plus de toxine. Il en résulte que le bacille botulique est un saprophyte, en ce sens qu'il ne peut se maintenir ni se multiplier à l'intérieur de l'organisme.

L'intoxication botulique est des plus caractéristiques. Les sécrétions salivaire et muqueuse sont modifiées en plus ou en moins. Les nerfs oculo-moteurs sont atteints. Il se présente de l'anorexie, de la constipation et de la dysphagie. Les malades ne manifestent ni fièvre, ni trouble, tant mental que sensoriel. Plus tard, la paralysie du bulbe amène de la gêne respiratoire qui se transforme rapidement en dyspnée intense et aboutit en peu de temps à la mort.

---

(1) *Van Ermenghem*, Zeitschr. für Hyg. B. XXVI et Handbuch der path. microb. Bd. II.

(2) *Dickson*. Monographs of the Rockefeller Inst. for medical Research, 1918.



Un temps d'incubation de 12 à 24 heures s'écoule avant l'apparition de ces symptômes. On s'accorde pour admettre que la toxine se fixe sur les cellules de la substance grise. Les cellules des noyaux oculo-moteurs sont les plus sensibles.

La toxine botulique est thermolabile. L'humidité et la chaleur lui font perdre rapidement une grande partie de son pouvoir,

La sensibilité des animaux à l'endroit de la toxine est fort variable. Le rat et le pigeon sont beaucoup moins sensibles que le lapin, le cobaye, la souris et le chat.

Les expériences de Forssman (1), faites en vue de créer chez les animaux une immunité fondamentale par injection de toxine chauffée, ont amené la préparation d'un sérum anti-botulique. L'immunisation ne souffre aucune difficulté chez le cobaye et la chèvre. Le sérum ainsi obtenu a une valeur prophylactique.

Kempner (2) considère comme normal le sérum dont il suffit d'injecter 1 cm<sup>3</sup> à un cobaye pour amener la neutralisation intégrale d'une dose mortelle de toxine. Il se sert de la tonicité des muscles abdominaux comme critérium de neutralisation.

Nous devons ajouter encore que le sérum anti-botulique est curatif et qu'il est efficace quand il est administré 24 heures après l'inoculation de la toxine.

#### **4° La gangrène gazeuse et les sérums anti-gangréneux. (3)**

La gangrène gazeuse doit être considérée comme une toxi-infection dans laquelle l'élément intoxication l'emporte généralement sur le facteur infection.

---

(1) *Forssman*, Studien über die antitoxinbildung bei aktiver Immunisierung gegen Botulismus. Centralblatt für Bakt. 1905, Bd. 38.

(2) *Kempner*. Zeitschr. f. Hygiene. 1897.

(3) *Weinberg et Seguin*. La gangrène gazeuse. Maisson 1918.

D'après les observations faites au cours de la guerre, les germes essentiels de cette affection sont le vibrion septique, le bacillus œdématis et le bacillus perfringens.

Le B. œdématis est l'anaérobie dont la toxine soluble est de loin la plus active : 1/200<sup>ième</sup> voire 1/400<sup>ième</sup> de centimètre cube de filtrat tue habituellement le cobaye. Quelle que soit la dose inoculée, elle ne détermine jamais la mort foudroyante. L'animal parait cependant malade, triste; les poils se hérissent; au bout de quelques heures il présente des frissons et gagne de la dyspnée. Il meurt au bout de 8 à 48 heures en hypothermie par arrêt respiratoire.

La toxine du vibrion septique et du bacillus perfringens est beaucoup moins active et il en faut chez le cobaye une dose d'un centimètre cube environ pour obtenir la mort. Son action est beaucoup plus brutale en ce sens qu'elle détermine, surtout pour les injections intraveineuses, la mort au bout de peu de minutes. L'animal inoculé est pris de hoquets, présente de violents soubresauts convulsifs, tombe paralysé et meurt en quelques minutes.

On a préparé du sérum anti-perfringens, anti-vibrion septique et anti-œdématis en injectant à des moutons ou des chevaux des doses progressivement croissantes des toxines en question.

Le sérum ainsi obtenu a une action antitoxique et anti-infectieuse évidente et il est jusqu'à un certain degré actif aussi bien à titre préventif qu'à titre curatif.

La sérothérapie, pour être efficace en médecine, dans le plus de cas possible, doit comporter l'injection, de préférence intraveineuse, d'un mélange des trois sérums en question étant donné que, d'une part la gangrène peut être produite par une association de deux, voire des trois germes, et que, d'autre part, il n'est pas possible de distinguer cliniquement l'agent infectant en cause.

Les recherches de laboratoire ne donnent à cette question importante, que des renseignements assez tardifs et c'est

la méthode dite « de l'épreuve du cobaye protégé » qui est la plus expéditive pour déterminer l'agent infectant.

Elle consiste à inoculer trois cobayes avec un peu de macération de muscle gangreneux additionnée pour le premier, de sérum anti-vibron septique, pour le second, de sérum anti-perfringens et pour le troisième, de sérum anti-œdématisiens. Deux autres cobayes servent de témoins : l'un reçoit du muscle broyé sans sérum, l'autre du muscle additionné d'un mélange des trois sérums.

Des cobayes ainsi inoculés sont protégés ceux qui ont reçu le sérum correspondant à l'agent infectant.

Une fois que l'agent en cause est déterminé, il est évidemment indiqué de faire de la sérothérapie spécifique et de n'injecter au malade que le ou les sérums correspondants aux microbes en jeu.

Quelque soit la nature de la gangrène, il importe toujours d'injecter de fortes doses de sérum 30 à 100 centimètres cubes et de répéter ces inoculations dans les cas graves. Nous avons déjà dit que l'administration du sérum se fera de préférence par voie intraveineuse afin de permettre une action en quelque sorte immédiate du sérum.

Elle amène une rétrocession évidente des phénomènes toxiques : le pouls se ralentit et se renforce et la dyspnée toxique disparaît. Localement si l'exérèse n'est pas pratiquée, on constate que le processus gangreneux s'arrête : l'infiltration gazeuse n'envahit plus et elle retrecit dans la suite, l'œdème diminue progressivement et les tissus les plus atteints se nécrosent et s'éliminent. Les résultats de cette sérothérapie sont d'autant plus avantageux que l'injection a été plus précoce.

Au point de vue préventif d'après les observations de Vaucher (1), de Sacquépée et De Lavergne (2), l'effet est

---

(1) *Vaucher*. Cité dans le traité de Weinberg et Seguin : La gangrène gazeuse.

(2) *Sacquépée et De Lavergne*. Presse médicale 20 Février 1919.

évident en ce sens que les blessés injectés présentant des plaies anfractueuses et souillées n'ont été atteints que exceptionnellement de la complication tant redoutée.

Quant aux résultats curatifs, la statistique publiée par Sacquépée et portant sur un ensemble de 136 cas traités en pleine évolution est très démonstrative (2).

Sur ce nombre de malades, ils ont obtenu :

Guérisons 113 soit 83,08 pour 100.

Décès 23 soit 16,91 pour 100.

Pour faire ressortir l'importance des résultats fournis par cette sérothérapie, nous dirons que les blessés non injectés avec du sérum et atteints de gangrène gazeuse ont fourni une mortalité de 75 pour 100.

Il est à espérer que le sérum entrera dans le commerce pour que les praticiens puissent éventuellement y recourir.

### **5°. Leucocidine et Staphylolysine et anti-leucocidine et anti-staphylolysine.**

Quand on injecte dans la cavité pleurale ou péritonéale d'un animal des staphylocoques virulents, il se produit dans la cavité en question, un épanchement purulent d'une importance variable, plus ou moins teinté en rouge par de l'hémoglobine dissoute.

Cet épanchement débarrassé par centrifugation des éléments cellulaires et des microbes qu'il contient, garde, pour autant qu'il n'a pas été inactivé par chauffage, ses propriétés nuisibles pour les leucocytes et les globules y perdent en peu de minutes leur vitalité et leur aspect granuleux. On sait que les globules blancs normaux ont leur protoplasme bourré de granulations au point que leur noyau est complètement caché. Sous l'influence de l'exsudat, ces granulations disparaissent complètement et le noyau devient tout-à-fait apparent.

Ces altérations sont produites, ainsi qu'il résulte des in-

téressantes recherches de Denys et Van de Velde (1), qui ont les premiers observé et décrit le phénomène, par une toxine sécrétée par les staphylocoques virulents, toxine à laquelle ils ont donné le nom de leucocidine.

Il est aisé de démontrer que la leucocidine est un produit de sécrétion des microbes, étant donné qu'elle fait complètement défaut dans les exsudats obtenus à la suite de l'injection intrapleurale de cultures tuées de staphylocoques. Le fait que ces toxines existent également dans les cultures *in vitro* prouve qu'elles ne peuvent pas être considérées comme un produit de réaction de l'organisme. Cette leucocidine est une véritable toxine puisqu'il est possible, ainsi qu'il résulte des recherches de Van de Velde et d'autres, de préparer par des inoculations appropriées, un sérum spécifique apte à neutraliser l'action de la toxine en question.

Ainsi, si au lieu d'introduire directement les globules blancs frais dans l'exsudat contenant de la leucocidine, nous ajoutons au préalable à ce dernier une dose appropriée de sérum d'un animal vacciné avec de la leucocidine, nous constatons que les leucocytes n'y subissent plus aucune modification et qu'ils gardent toute leur vitalité et qu'ils poussent à 37° activement des pseudopodes. Non seulement le sérum en question peut prévenir l'action nuisible de la leucocidine, mais même il peut, quand il est fourni assez massivement, soustraire aux leucocytes une certaine quantité de la toxine déjà fixée. C'est sur cette constatation qu'est basée l'action des doses massives de sérum. Quand on ajoute aux leucocytes ayant fixé une quantité mortelle de leucocidine, une dose de sérum apte à neutraliser *in vitro* cette quantité, les globules blancs succombent comme si on n'avait rien ajouté. Au contraire, quand on place ces globules ainsi intoxiqués dans une

---

(1) *Van de Velde*. La Cellule. Tome X, 1894.

quantité plus forte de sérum, la dose massive arrive à soustraire aux leucocytes une certaine quantité de la toxine déjà fixée et à leur conserver ainsi la vitalité. Ce résultat ne peut être obtenu que pour autant que la fixation de la leucocidine soit encore récente : une fois qu'elle est fixée depuis quelque temps, il n'est plus possible d'atteindre ce résultat quelque soit la dose de sérum que l'on emploie dans cette intention (1).

L'exsudat en question contient encore une autre toxine. En effet, quand on y introduit des globules rouges, ceux-ci subissent ainsi que Van de Velde l'avait constaté la dissolution.

Neisser et Wechsberg (2) ont fait une étude complète de cette toxine et l'ont appelée staphylolysine. Ils ont établi que tout en étant comme la précédente un produit de sécrétion, elle est toutefois à distinguer de celle-ci. Ci-dessous les preuves de la diversité des deux toxines en question.

1° La teneur en leucocidine et en staphylolysine ne monte pas de pair ni dans les exsudats ni dans les cultures in vitro. Pour obtenir un bon rendement en toxines in vitro, on utilise le bouillon légèrement alcalinisé additionné du tiers de la dose de la lessive de soude qu'il faut pour obtenir la réaction alcaline à la phénolphtaléine.

2° Il existe une légère différence au point de vue de la thermolabilité de ces deux toxines : La staphylolysine est détruite à 54 tandis qu'il faut chauffer à 56° pour détruire la leucocidine.

3° L'épuisement complet du pouvoir leucocide d'un exsudat par l'addition de globules blancs, laisse toujours persister dans le liquide épuisé un certain pouvoir hémolytique (3).

---

(1) *Kraus et Amiradzibi*. Ueber den mechanismus der antitoxinewerkung bei der Heilung. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1910.

(2) *Neisser et Wechsberg*. Zeitsch. für Hygiene 1909.

(3) *Maldague*. Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie. 1908.



4° La bougie chamberland laisse passer d'après Maldague la staphylolisine alors qu'elle retient presque toute la leucocidine.

5° Enfin les anticorps des deux toxines sont tout-à-fait distincts et l'antileucocidine est sans action sur la staphylolisine et réciproquement.

Etant donné que cette question n'est que d'un intérêt théorique, nous ne voulons pas entrer ici dans les détails concernant la préparation des toxines et de leurs anticorps.

Pour terminer disons encore que beaucoup de microbes peuvent sécréter une toxine pourvue de propriétés lytiques pour les globules rouges c'est le cas notamment pour le bacillus mégatherium, (1) le bacillus proteus (2) le bacille tétanique (3), certaines variétés du vibrion de choléra (4), etc.

Pour ne pas allonger notre exposé nous n'allons pas les décrire ni parler de la préparation de leurs antilysines.

### 6° Aggressines et anti-aggressines.

Nous rapprochons volontiers des hémotoxines microbiennes, les aggressines, étant donné, que ces dernières, d'après Bail, le fondateur de la théorie des aggressines, sont également des produits de sécrétion des microbes, destinés à contrecarrer les moyens de défense de l'organisme.

Les microbes sécrètent ces substances quand ils sont inoculés dans un organisme, et qu'ils ont besoin de celles-ci pour ne pas subir la destruction.

Voici la technique suivie par Bail pour obtenir des aggressines :

Il injecte dans la cavité pleurale d'un animal une cul-

---

(1) *Atkin*. Zeitsch. für Immunitätsf. 1910.

(2) *Kraus et Clairmont*. Wiener Klin. Wochensch. 1900.

(3) *Ehrlich*. Berliner Klin. Wochenschrift 1898.

(4) *Kraus et Pribram*. Wiener Klin. Wochenschrift 1905.

(5) *Bail*. Arch. für Hygiene 1905.

ture de charbon, de typhus, de choléra ou d'un autre microbe.

Quand l'animal a succombé à l'infection ou quand il s'est produit dans la cavité injectée un épanchement abondant, on recueille ce dernier aseptiquement. Le produit débarassé par centrifugation des microbes et des éléments cellulaires qu'il contient, est additionné d'une petite quantité d'un antiseptique volatil tel que le formol ou le chloroforme, de quoi obtenir en somme au bout d'un certain temps, la stérilisation des quelques germes encore contenus dans le liquide après centrifugation.

Ce liquide contient les aggressines dont les propriétés d'après Bail sont :

1° Inoculées en même temps que les microbes, elles aggravent considérablement l'infection et elles permettent d'obtenir une infection mortelle avec des doses de microbes qui seraient tout-à-fait inoffensives, si elles étaient inoculées seules, c'est-à-dire sans addition d'aggressines.

2° Elles contrecarrent les moyens de défense de l'organisme (d'après Bail tout spécialement la phagocytose). Ainsi, quand on injecte à un animal en même temps que les microbes additionnés d'aggressines une dose de sérum suffisante pour le protéger contre cette inoculation mortelle de microbes, l'effet utile du sérum ne se manifeste pas et l'animal succombe malgré l'administration du sérum.

3° Injectées aux animaux à des doses progressivement croissantes, elles donnent lieu à une production d'anticorps qui, connus sous le nom d'anti-aggressines, confèrent de l'immunité contre le microbe en question.

Bail attribue la virulence des microbes à leur propriété de sécréter des aggressines et l'absence de virulence au manque de cette propriété.

La théorie de Bail fut loin d'être admise par tout le monde et elle fut notamment combattue par Wassermann

et Citron (1). En effet, ceux-ci, démontrèrent que les extraits de microbes tués, fournissent un produit pourvu des mêmes propriétés que les agressines. Il est évident qu'il ne pouvait être question dans ces expériences d'un produit de sécrétion.

D'après Doerr (2) les agressines naturelles (exsudats) et artificielles (extraits de microbes) sont à identifier avec les endotoxines c'est-à-dire les produits toxiques libérés par la lyse ou la dissolution des microbes.

Il est de fait exact que les endotoxines y constituent l'élément essentiel mais il est à ajouter que certains microbes sécrètent ou peuvent sécréter dans les exsudats comme dans les cultures, des substances directement nuisibles qui peuvent jusqu'à un certain point être considérées comme des agressines. Nous avons vu ci-dessus que les staphylocoques peuvent produire une toxine qui nuit à la vitalité des leucocytes. Des substances analogues peuvent se former dans les cultures d'autres microbes, entre autres dans celles du vibrion septique et du charbon symptomatique (3) etc.

## **B. Toxines du règne animal.**

### **1° Hémotoxines simples et hémotoxines complexes.**

Occupons-nous à présent de toxines d'origine animale. Pour mériter cette appellation, une substance doit satisfaire aux deux conditions suivantes :

1° exercer une action toxique, et

2° faire office d'antigène, et partant, amener la formation d'anticorps. Un grand nombre de ces substances ont une action hémolytique. On les appelle hémotoxines. Cependant, d'autres facteurs, tels qu'absence d'isotonie,

---

(1) *Wassermann et Citron*. Deutsche med. Wochenschr. 1905.

(2) *Doerr*. Wiener klin. Wochenschr. 1905 et 1906.

(3) *Eisenberg*. C. r. de la Société de biologie 1907.

action d'acides, de sublimé, etc. peuvent amener aussi bien l'hémolyse sans être considérés pour cela comme des hémotoxines.

C'est que les hémotoxines jouissent en outre d'un ensemble de propriétés qu'il importe de spécifier :

- 1° une hémotoxine fait toujours office d'antigène.
- 2° généralement elle est plus au moins thermolabile.
- 3° elle engage une combinaison élective avec les globules sensibles.

De ces trois propriétés, seule la première a pleine valeur. On n'est pas en droit de conclure à l'existence d'hémotoxines si on n'est pas parvenu à préparer leur anticorps. La formation de ces derniers se fait avec d'autant plus de facilité que les espèces expérimentées diffèrent entre elles; en d'autres mots quand les animaux injectés sont très différents de ceux qui ont livré la toxine.

Le contrôle de la thermostabilité est facile. Il suffit à cet effet de porter la substance à une certaine température et d'examiner ensuite son action sur l'organisme ou sur les globules sensibles.

La spécificité de la combinaison est plus difficile à démêler. On distingue deux variétés d'hémotoxines :

a) les hémotoxines simples, capables de déterminer l'hémolyse sans le concours d'aucune autre substance.

Elles se fixent sur le stroma des globules sensibles. Il est à noter, en effet, que certains globules sont réfractaires et ne subissent pas l'hémolyse en raison de l'absence de récepteurs.

Toutefois, on aurait tort de rapporter d'une façon trop exclusive l'absence d'hémolyse au manque de récepteurs. En effet, Kyes et Sachs (1) ont réussi à produire l'hémolyse de globules normalement réfractaires au venin de serpent, et ce par addition d'une certaine quantité de lécithine. Il faut donc admettre l'existence :

---

(1) *Kyes et Sachs*. Berlin. Klin. Wochenschr. 1903 n° 2 et 4.

b) d'hémotoxines complexes, c'est-à-dire de toxines qui opèrent la dissolution des globules par l'intervention de deux substances, la toxine et la substance activante, la lécithine. Certains globules se dissolvent directement sous l'action de ces hémotoxines, parce qu'ils renferment assez de lécithine libre pour permettre l'hémolyse.

**Hémotoxines simples.** — Parmi les hémotoxines simples citons : la phrynolysine des crapauds, l'arachnolysine des araignées, surtout des araignées porte-croix, étudiée d'une façon approfondie par Sachs (1).

L'arachnolysine est hémolytique pour le sang de lapin, de rat, de souris, de bœuf, de poule et d'homme. Le sang de cobaye ne subit pas l'hémolyse, et ce par défaut de récepteurs, ainsi qu'il ressort des expériences d'absorption. Cette absence d'hémolyse ne peut être attribuée à un manque de lécithine puisqu'il s'agit en l'occurrence d'une hémotoxine simple et que d'ailleurs l'addition de lécithine ne change en rien le résultat.

Pour préparer l'arachnolysine, il faut d'abord prendre une masse d'araignée de 1 gr., la triturer et la laisser macérer dans 4 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique. On la porte ensuite à la glacière pendant 24 heures. Après quoi, on centrifuge ou filtre à volonté, pour éloigner les parties non dissoutes. On obtient ainsi un produit de couleur jaune qui peut, par addition de quelques gouttes de chloroforme, conserver indéfiniment son pouvoir hémolytique.

Le poison est injecté sous la peau de lapins ou de cobayes. On obtient de cette façon un sérum anti-arachnolytique dont 0,0025 cm<sup>3</sup> de sérum peuvent suffire à immuniser 1 cm<sup>3</sup> d'une dilution à 5 p. c. de globules contre la dose hémolytique d'arachnolysine.

---

(1) Sachs. Zur Kenntnis der Kreuzspinnengiftes. Hofmeisters Beiträge, Bd. II, 1902.

Le phénomène de Danysz (1) et Dungern (2) s'observe nettement au cours de la neutralisation en ce sens que l'action neutralisante de l'immun-sérum à l'endroit de l'arachnolysine est réduite de beaucoup si l'on ajoute la toxine par petites doses successives (3).

**Hémotoxines complexes.** — Nous avons vu que leur action est conditionnée par la présence de substances activantes, et principalement de lécithine.

Il importe d'opérer avec des globules soigneusement lavés. En effet, le sérum peut contenir des substances activantes de toutes sortes. Il n'est pas rare d'observer l'hémolyse directe, même après lavage des globules. Ceci se présente lorsque les globules renferment comme tels une quantité suffisante de lécithine libre.

La nature de ces hémotoxines est complexe. En voici la preuve :

Flexner et Noguchi (4) ont prouvé que le venin de cobra pouvait être activé par du sérum. Calmette (5) établit plus tard que cette activation ne devait pas être attribuée à l'alexine puisqu'elle subsistait et s'exaltait même après chauffage du sérum à 60°. Le chauffage peut, en effet, y modifier certaines substances au point qu'elles deviennent incapables de fixer encore la lécithine. C'est ce qui expliquerait le pouvoir activant spécial de certains sérums chauffés.

Tous les sérums ne possèdent pas au même degré la propriété d'activer le venin de cobra. Le sérum tuberculeux renferme plus de ces substances (lécithine) que le normal.

---

(1) *Danysz*. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902.

(2) *Dungern*. Deutsche med. Wochenschr. 1904 n<sup>os</sup> 8 et 9.

(3) *Sachs*. Centralblatt für Bakter. 1904, Bd. 37.

(4) *Flexner and Noguchi*, Journal of experim. med., 1902, vol. VI.

(5) *Calmette*, compte rend. de l'Acad. des Sciences, 1902.



Calmette (1) a proposé d'utiliser cette propriété comme procédé de diagnostic de la tuberculose. Voici la technique de cette recherche :

Le sérum à examiner est préalablement inactivé par un chauffage à 58° durant 1/2 heure. On en met alors 1/2 cm<sup>3</sup> dans un tube en présence d'1/2 cm<sup>3</sup> de venin de cobra dilué 1 : 5000 soit en présence de 1/10 de milligramme de venin et d'un centimètre cube de globules de cheval lavés à diverses reprises (3 ou 4 fois) dilués à 1 : 20 dans de l'eau physiologique. On relève le résultat après 2 heures et après 24 heures de séjour à la température ordinaire. Avec le sérum normal, il ne se produit pas d'hémolyse tandis que le sérum tuberculeux active le venin qui, transformé en lécithide, opère la dissolution des globules.

Cette réaction n'est toutefois pas complètement spécifique ainsi que les recherches de Bauer et Lehndorff (2), de Neubauer et Seiffert (3), l'ont démontré. Le sang de cancéreux, de femmes enceintes, etc. peut également activer le venin de cobra.

Par elle-même la lécithine est soluble dans l'alcool et dans l'éther. Combinée au venin de cobra, elle est encore soluble dans l'eau et le chloroforme, et non plus dans l'éther. Ce fait est à la base de la préparation de la cobra-lécithide hémolysante. On associe le venin de cobra à la lécithine, on dissout le produit dans du chloroforme et on le précipite par l'éther.

On reprend le précipité par l'éther pour éloigner toute trace de lécithine libre.

La cobra-lécithide dissout instantanément tous les globules. Elle est thermostable contrairement au venin de

---

(1) *Calmette*, Massol et Guérin, compte rend. de la soc. de Biol. 1908, T. 65.

(2) *Bauer et Lehndorff*. Wien. Méd. Wochenschr. 1909, n° 28.

(3) *Neubauer et Seiffert*. Zeitschr. für Fleisch und Milchhyg. 1909. page 193.

cobra. Cette propriété ne l'exclut pas de la classe des toxines. En effet, son inoculation aux lapins détermine la formation d'un sérum antihémolytique, amenant à la fois la neutralisation de la cobra-lécithide et du venin (1).

Entre autres hémotoxines complexes, citons encore le venin des scorpions et celui des abeilles.

## 2° Le sérum antivénimeux.

Les animaux vénimeux appartiennent aux espèces zoologiques les plus diverses; on en rencontre dans l'espèce des protozoaires, des crustacés, des insectes, des poissons, des batraciens et des reptiles.

Des toxines vénimeuses, celle du serpent est la plus importante, à cause de la fréquence des accidents qu'elle provoque.

La composition des venins est aussi diverse que la forme des glandes qui les produisent. « Autant d'animaux, autant de venins différents », a dit Phisalix. Néanmoins au milieu de cette complexité, on peut établir certaines relations et différencier deux groupes de substances actives.

1° les neurotoxines qui en se fixant sur les cellules nerveuses y produisent des altérations anatomiques et fonctionnelles.

2° les toxines nuisibles au sang et aux tissus et qui provoquent de l'érythème plus ou moins étendu et des escharres plus ou moins graves. De ce chef on pourrait considérer ces substances comme une espèce d'hémotoxines.

De ces deux produits, l'hémotoxine est la moins résistante à la chaleur.

Le venin de serpent est riche en neurotoxine tandis que celui de vipère renferme plus d'hémotoxine.

---

(1) *Remarque* : L'anti-venin neutralise le venin à l'exclusion de la lécithide.

Pour ce qui est de l'action du venin sur l'organisme, la mort peut survenir par troubles locaux ou généraux, bien entendu quand la dose inoculée est suffisante.

Les troubles d'ordre général surviennent surtout à la suite de l'inoculation de venin de serpent. Chez les personnes mordues par le cobra, on constate que l'endroit de la morsure n'est guère douloureux, le malade est affaibli et peu assoupi et la paralysie le gagne progressivement. Il se présente alors de la dyspnée, des vomissements et des selles involontaires. La mort survient au bout de peu d'heures.

À la suite de morsure de vipère, la région mordue est très douloureuse; il s'y présente de l'érythème qui envahit rapidement tout le membre. On peut constater une escharre plus ou moins étendue à l'endroit de l'inoculation et on observe fréquemment des hémorragies dans l'estomac, l'intestin et la vessie. Ces troubles peuvent progressivement mener au coma et à la mort.

Dans certains cas, la mort est foudroyante et survient avant que les troubles locaux n'aient pu se manifester. Ceci se présente quand le venin est inoculé directement dans le courant circulatoire et qu'il y provoque par son pouvoir coagulant une obstruction dans les grands vaisseaux (hémotoxine).

Tous les animaux ne sont pas également sensibles aux toxines vénimeuses.

1 gr. de venin de cobra tue	1000	kilogrammes de lapin
»	150	» chien
»	5000	» cobaye
»	1500	» rat
»	500	» souris

Certains animaux sont pour ainsi dire insensibles au venin, ainsi par exemple le hérisson et le porc. Ce dernier doit son manque de réceptivité à l'abondance de sa graisse sous-cutanée qui, dépourvue de vaisseaux, s'oppose plus

ou moins efficacement à la résorption du venin. Le hérisson possède des antitoxines naturelles qui lui confèrent un certain degré d'immunité. Celle-ci n'est pas absolue et l'animal succombe à la suite d'une inoculation trop massive pour sa réserve d'antitoxines.

Il est possible d'immuniser les animaux contre les toxines vénimeuses. Sewalle (1) constata le premier ce fait en travaillant sur des oiseaux. Calmette (2) généralisa cette constatation et il réussit à immuniser les animaux les plus variés.

Pour vacciner les chevaux, on utilise pour les premières injections, du venin atténué par l'addition d'un volume égal d'une solution de chlorure d'or  $\text{Au Cl}_3$  à 1 p. c. Plus tard, on injecte le venin comme tel dont on augmente progressivement les doses jusqu'à inoculer en une fois 2 gr. de venin sec, soit deux cents fois la dose mortelle pour le cheval.

Pour recueillir le venin on assoupit le serpent en lui faisant respirer du chloroforme. On le saisit ensuite par la nuque et on lui fait mordre le bord d'une assiette. En comprimant leurs glandes (parotides) ils expulsent dans l'assiette leur venin. Ce produit est alors séché et conservé dans cet état jusqu'au moment de son emploi, les poisons vénimeux étant très altérables quand ils se trouvent à l'état liquide.

L'immunisation du cheval peut être considérée comme suffisante lorsque la dose de  $2,5 \text{ cm}^3$  de sérum est à même de neutraliser 0,001 gr. de venin de cobra désseché, à tel point que le lapin inoculé avec ce mélange ne présente pas le moindre trouble.

L'activité de ce sérum est jusqu'à un certain point spécifique en ce sens que le sérum neutralisant le venin de cobra n'a que peu d'action sur celui de vipère.

---

(1) *Sewalle*, *Gazetta Toscana des sc. méd.* 1893.

(2) *Calmette*, *Handb. der Techn. und meth. der Immunitätsf.* Iena 1907.

Pour obtenir un sérum actif contre les divers venins, on doit vacciner les animaux avec diverses toxines vénimeuses. Le sérum ainsi obtenu est polyvalent et il peut être avantageusement utilisé soit comme préventif soit comme curatif pour les morsures les plus diverses.

Quand l'injection du sérum se fait d'une manière précoce, par exemple endéans les deux heures qui suivent le moment de la morsure, 10 cm<sup>3</sup> suffisent pour prévenir toute intoxication. Quand l'inoculation se fait plus tardivement, on utilisera de plus fortes doses par exemple 20 cm<sup>3</sup> que l'on administrera de préférence par voie intraveineuse.

REMARQUE. L'immunisation active contre le venin de serpents était pratiquement connue depuis longue date dans l'Indo-Chine : dans le but de se rendre insensibles aux toxines vénimeuses, certaines personnes s'exposaient aux morsures de serpents. Pour les premières inoculations, elles choisissaient ou des animaux jeunes (d'ordinaire peu vénimeux) ou des serpents qui venaient de mordre un animal quelconque et qui par conséquent avaient vidé plus ou moins complètement leurs glandes. Après quelques inoculations de cette importance, ces personnes s'exposaient aux morsures d'animaux plus volumineux, ou dont la réserve de venin était plus considérable. Après un certain nombre d'inoculations (morsures), l'immunité était obtenue et ces personnes pouvaient manipuler les serpents les plus vénimeux sans le moindre danger d'intoxication. Si l'on s'en rapporte à Lucain, l'auteur de la *Pharsale* (1), l'envenimation était même connue dès le premier siècle de l'ère chrétienne; ci-dessous le passage en question.

« La nation des Psylles

- » Seule au monde se rit du venin des reptiles.
- » Leur langue a la vertu des herbages puissants :
- » Leur sang même est intact quand se taisent leurs chants.
- » Il n'admet nul venin. La nature l'ordonne;
- » Ils touchent sans danger ces germes de Gorgone.
- » Heureux de vivre ainsi, grâce aux bienfaits du sort,
- » Au milieu des poisons, en paix avec la mort.
- » Telle est leur confiance en ce don tutélaire
- » Que, sitôt qu'un enfant sort du sein de sa mère,

---

(1) *La Pharsale de Lucain*, traduite en français par J. Demogeot. Hachette, éditeur, Paris 1866.

- » S'ils craignent l'œuvre impur d'un amour étranger,
- » Par la dent de l'aspic ils osent en juger.
- » Tel le roi des oiseaux, quand son œuf vient d'éclore,
- » Tourne l'aiglon naissant vers les feux de l'aurore.
- » S'il en soutient l'éclat sans abaisser les yeux,
- » Son père le nourrit pour l'usage des cieux ;
- » Mais, s'il cède à Phébus, loin de l'aire on le chasse.
- » Le Psylle admet aussi comme enfant de sa race
- » celui qui sans effroi peut toucher des serpents
- » et se joue au milieu de ces monstres rampants. »

Il est évident que les Psylles sont à considérer comme les précurseurs des savants qui, dans les laboratoires, à la lumière des découvertes antérieures, ont fait scientifiquement l'immunisation contre le venin de serpents

### C. Les toxines du règne végétal et leurs sérums antitoxiques.

Il faut signaler ici la ricine (extraite des grains de ricin), l'abrine (extraite des graines de l'abrus précatorius), la crotine (extraite du croton, plante du groupe des euphorbiacées), le pollen et la phalline.

Nous donnerons quelques explications sur ces deux dernières toxines qui sont, au point de vue pratique les plus importantes.

Le pollen produit l'affection connue sous le nom de fièvre de foin.

Cette maladie est caractérisée par une inflammation de la conjonctive et de la muqueuse du nez et de la gorge. Elle débute brusquement vers la fin de mai ou dans les premiers jours de juin ; elle disparaît vers la fin de juillet quand la fenaison est achevée. Elle a donc une durée de 4 à 8 semaines.

Toutes les personnes ne sont pas sensibles au pollen, seules les prédisposées s'en trouvent incommodées. La maladie se présente généralement tous les ans chez les mêmes personnes.



Dunbar a isolé du pollen une protéine dont l'inoculation est à même de reproduire expérimentalement la maladie. L'activité de ce produit est telle que la quantité de pollen, qui se trouve dans l'air au moment de la fenaison, est suffisante pour déposer sur les muqueuses sensibles, assez de toxine (protéine), pour déterminer les diverses manifestations de la maladie.

Se basant sur la propriété des toxines d'être neutralisables par le sérum antitoxique, Dunbar a préparé une antitoxine pour le pollen. Ce sérum appliqué sur les muqueuses irritées est à même de calmer les manifestations inflammatoires et d'influencer de la sorte très avantageusement la maladie.

Il est utilisé soit sous forme de poudre (pollantine en poudre) que le malade renifle, soit comme tel, pollantine-liquide que l'on applique par instillation.

Dans les cas de fièvre de foin compliquée d'asthme, on peut administrer le sérum sous forme de comprimés que le malade met en bouche pour les sucer. On peut aussi, dans ces cas, vaporiser la pollantine liquide dans l'air respiré par le malade.

Pour doser approximativement l'activité et la valeur de la pollantine, on détermine la plus petite quantité de sérum qui est à même de neutraliser complètement une dose de toxine suffisante pour irriter la conjonctive d'une personne sensible. Cette détermination doit donc se faire sur le malade.

Enfin, on peut aussi utiliser ce sérum à titre prophylactique, c'est-à-dire préconiser l'emploi de la pollantine aux personnes sujettes à la fièvre de foin avant que les manifestations du catarrhe en question ne se soient produites. Il leur suffira généralement d'employer jour-

---

(1) *Dunbar*. Zur Ursache und spezifischen Behandlung der Heufiebers. München, 1903.

nellement, pendant la période de la fenaison, de toutes petites quantités du produit pour prévenir la maladie.

Quand on se sert de la pollantine à titre curatif, les doses doivent être plus élevées sans toutefois être irritatives. On fait généralement le matin au lever une instillation dans le cul-de-sac conjonctival, et une insufflation dans la cavité nasale. Comme la grande masse de pollen est toujours recueillie sur la muqueuse du nez, il faudra évidemment répéter les insufflations dès qu'on y ressent la moindre irritation. Ainsi appliqué, le sérum exerce instantanément une action calmante sur les irritations; la congestion et la rougeur des muqueuses disparaissent progressivement et les sécrétions redeviennent normales. Le traitement sérothérapique ne donne précisément pas toujours la guérison. A ce sujet voici deux statistiques l'une de Luebbert (1) et l'autre de Zarniko (2).

	Guérisons	Améliorations	Insuccès
Luebbert	59,2 %	28,3 %	12,5 %
Zarniko	65 %	27 %	7 %

Ces auteurs considèrent comme guérisons les cas dans lesquels la pollantine put prévenir tout nouvel accès et comme amélioration les cas où il y avait simplement une certaine atténuation dans les manifestations.

Le sérum, sans précisément fournir des résultats aussi favorables que ceux indiqués dans les statistiques données ci-dessus, peut cependant rendre des services et à ce titre mérite l'attention du praticien.

Il arrive quelquefois que l'emploi de la pollantine, au lieu d'améliorer l'état du malade, provoque à la longue une véritable aggravation et que les instillations de sérum sont suivies de réactions évidentes.

---

(1) *Luebbert. Therap. Monatsh.* 1904 n° 12.

(2) *Zarniko. Berl. Klin. Wochenschr.* 1906 n° 37.

Ces dernières sont à attribuer probablement à une espèce d'hypersensibilité des conjonctives ou des autres muqueuses au sérum de cheval et les phénomènes réactionnels qui s'y produisent sont de nature anaphylactique. Heureusement, cette hypersensibilité ne s'obtient que très rarement, surtout quand on se contente d'instillations peu copieuses. Si toutefois elle se produit, on devra renoncer évidemment au traitement sérothérapique, à moins que l'on ne puisse se procurer un immunsérum préparé chez un animal d'une autre espèce que le cheval.

Pour terminer la question du traitement, nous dirons encore que des élèves de Wright ont appliqué avec quelques succès la vaccination préventive. Noon (1) et Freeman (2) immunisaient les malades, en leur inoculant par voie sous-cutanée des doses progressivement croissantes de pollen. Ces injections se faisaient pendant les mois qui précédaient la fénaison, et ils contrôlaient l'efficacité de la vaccination en déterminant la sensibilité des conjonctives par des instillations de pollen. D'après leurs travaux et ceux d'autres auteurs (3) par cette immunisation active, on arriverait à diminuer considérablement l'hypersensibilité des muqueuses. On ne sait pas s'il faut attribuer cette désensibilisation à une espèce d'antianaphylaxie ou à la formation d'anticorps du groupe des antitoxines. Il est probable que la vaccination sera dans la suite plus essayée, maintenant que le vaccin en question est devenu un produit commercial : la pollaccine préparée par la maison Parke et Davis de Londres.

Pour terminer la question des toxines, nous ajouterons encore que la phalline qui produit certaines intoxications

---

(1) Noon. *Lancet* Vol. 1 1911.

(2) Freeman. *Lancet* Vol. 2 1911.

(3) Lovell A. G. Haynes. The vaccine treatment of Hay fever. *Lancet* 1912. Vol. 2 p. 1716.

Ellern. D. M. W. 1912. p. 1590.

par les champignons, est considérée comme une espèce de toxine. Calmette et d'autres ont fait des essais d'immunisation et ont obtenu de la sorte un sérum pourvu d'une certaine activité préventive. La valeur curative en est très réduite voire même nulle. Ce sérum n'a pas été utilisé jusqu'à présent dans la pratique.

---

## CHAPITRE III (SUITE)

### Sommaire :

#### II. Les sérums bactériolytiques.

##### Bactériolysines.

##### Anti-endotoxines.

1. Sérum anti-cholérique.
2. Sérum anti-typhique.
3. Sérum anti-dysentérique.

#### II. Les sérums bactériolytiques.

**Bactériolysines.** — On considère comme sérums bactériolytiques ceux qui opèrent la dissolution des microbes.

On emploie généralement d'une façon indifférente les termes « bactériolytiques » et « bactéricides » quoique ces deux mots n'aient pas absolument la même signification. Il est bien possible qu'un sérum puisse tuer les microbes sans les dissoudre : ce sérum serait bactéricide sans être bactériolytique.

Pour déterminer l'activité bactériolytique d'un sérum, on peut se servir des procédés suivants :

1. l'examen microscopique : on peut de la sorte suivre pas à pas la dissolution des microbes ;
2. le procédé des cultures : on porte une quantité déterminée de microbes dans du sérum à examiner; après une

certaine durée de contact, on ensemence le mélange sur un milieu approprié et on détermine de la sorte la quantité de microbes encore en vie.

Seul le premier procédé permet de préciser avec exactitude s'il s'agit d'une bactériolyse vraie. Le second indique l'activité bactéricide sans préciser s'il y a bactériolyse ou non. Ajoutons au sujet de cette dernière méthode, que la réduction dans le nombre des germes ne résulte pas nécessairement d'une action bactéricide ou bactériolytique du sérum examiné. En effet, si ce dernier renferme des agglutinines, les microbes peuvent être plus ou moins agglutinés et dans ces conditions les colonies, au lieu de résulter de la pullulation de germes isolés, peuvent provenir de la multiplication de tout un amas de microbes. On doit donc utiliser les résultats de la méthode des cultures avec une certaine circonspection et ne pas oublier de préciser dans la réduction la part qui provient de l'action éventuelle des agglutinines; le contrôle se fait assez facilement en déterminant l'influence exercée sur les microbes en question par le sérum chauffé seul. L'exposé ci-dessous vous permettra de comprendre la valeur de cet essai de contrôle.

La bactériolyse est un phénomène complexe. Elle résulte de l'intervention de deux substances: l'une, l'ambocepteur, encore appelée substance sensibilisatrice, corps intermédiaire ou bactériolysine; l'autre, l'alexine, la cytase ou le complément.

La première de ces deux substances est thermostable c'est-à-dire qu'elle n'est pas détruite par le chauffage à 56° durant une demi-heure tandis que la seconde devient totalement inactive dans ces conditions. En conséquence le sérum bactériolytique chauffé ne contient plus les deux substances indispensables et la bactériolyse ne peut plus se faire. Mais, si le sérum contient outre les bactériolysines, des agglutinines, celles-ci peuvent encore exercer leur

action vu que, comme nous le verrons plus loin, elles n'exigent pas la présence d'alexine pour produire leur action spécifique sur les microbes. En conséquence, la diminution du nombre des colonies, obtenue par le sérum chauffé résulte en réalité de l'agglutination de l'émulsion microbienne.

Le phénomène de la bactériolyse a été découvert par Pfeiffer. Ce savant constata que les vibrions du choléra, inoculés dans la cavité péritonéale des cobayes immunisés activement ou passivement, ne se multiplièrent pas et subirent la dissolution.

On peut suivre pas à pas le phénomène en prélevant à des moments différents avec des pipettes de Pasteur à extrémité capillaire, du liquide péritonéal des cobayes inoculés. On l'examine au microscope, soit en goutte pendante, soit en préparation colorée.

On voit d'abord les vibrions devenir immobiles, se gonfler ensuite pour prendre des formes indéterminées. Bientôt ils se laissent colorer plus difficilement et sont finalement tout à fait dissouts après avoir pris toutes sortes de formes, comme les granules entre autres.

En général le phénomène est accompli après une à deux heures.

Les animaux-témoins injectés soit avec vibrions seuls, soit avec vibrions et sérum normal, succombent à une péritonite produite par la multiplication des vibrions injectés.

Le sérum bactériolytique ne possède pourtant pas des substances ou propriétés anti-toxiques ou du moins pas en notable quantité. Aussi il arrive quelquefois que des animaux, injectés avec le sérum bactériolytique, périssent par intoxication (1), lorsque la quantité de culture inoculée était trop grande.

---

(1) Pfeiffer. Zeitschr. für Hygiene, Bd. XIX.



L'action de ces sérums est quantitative et on peut, comme pour les antitoxines, doser leur activité. A cette fin, on détermine la plus faible quantité de sérum, qui parvient à produire la dissolution d'une quantité connue de culture (2).

La virulence des cultures est un facteur important et la loi des multiples, telle que nous l'avons expliquée en parlant de la neutralisation des toxines par les antitoxines, ne s'applique pas ici, une dose plus grande de sérum ne produisant pas la dissolution d'une quantité proportionnellement plus considérable de culture. Ce qui, d'ailleurs, se comprend aisément, vu que la dissolution des bactéries exige deux substances : La bactériolysine et l'alexine. En employant plus de sérum, on augmente bien la dose de bactériolysine, mais la quantité d'alexine, que l'animal doit fournir lui-même, n'en devient pas plus grande, et la quantité de microbes dissouts n'augmente plus.

La même remarque s'applique dans les essais de bactériolyse in vitro. En augmentant la quantité de sérum spécifique frais, on majore la quantité d'ambocepteur sans modifier sensiblement la dose d'alexine. En effet, durant l'immunisation il se produit dans le sérum de l'animal vacciné, une accumulation de bactériolysine sans qu'il y ait des variations quantitatives appréciables de la réserve d'alexine. En prenant donc une plus forte dose de sérum bactériolytique, on n'augmente que l'une des deux substances indispensables à la bactériolyse et il est évident que dans ces conditions, la loi des multiples ne saurait s'appliquer.

La bactériolyse est spécifique et le sérum anticholérique opère seulement la dissolution des vibrions du choléra, de même que le sérum antityphique n'agit que sur bacilles typhiques, etc. Il en résulte qu'on peut se servir de cette propriété pour caractériser certains microbes.

---

(2) *Pfeiffer*. Deutsche med. Wochenschr. 1894, p. 898.

Si l'on inocule, par exemple des vibrions dans le péritoine de quelques cobayes, en y ajoutant chez les uns du sérum anticholérique, chez les autres du sérum normal ou rien, on pourra conclure que ces vibrions sont ceux du choléra lorsqu'ils subissent la bactériolyse chez les premiers cobayes et restent intacts chez les autres.

Pour identifier les microbes par le phénomène de la bactériolyse (phénomène de Pfeiffer) il faut pratiquer les inoculations suivantes :

Un premier cobaye reçoit par voie intra-péritonéale 1 anse de culture,

le second 1 anse de culture +  $1/50$  de  $\text{cm}^3$  de sérum normal,

le troisième 1 anse de culture +  $1/100$  de  $\text{cm}^3$  de sérum spécifique,

le quatrième 1 anse de culture +  $1/200$  de  $\text{cm}^3$  de sérum spécifique.

Pour que l'expérience soit significative, il faut que les microbes injectés chez les deux derniers cobayes subissent la dissolution alors que ceux inoculés aux deux premiers s'y multiplient pour produire ainsi la mort de ces animaux :

Ce phénomène étant spécifique, il s'en suit qu'il peut être utilisé pour l'identification des germes. On s'en sert surtout dans l'identification des vibrions du choléra et des bacilles typhiques et paratyphiques.

Les bactériolysines (1) sont produites surtout dans les glandes lymphatiques, la rate et la moëlle médullaire et cela par l'excitation qu'y provoquent les microbes. Néanmoins comme les recherches de Wassermann et Citron (2) l'ont démontré, non seulement les organes cités mais toutes les cellules peuvent fournir des bactériolysines et on les rencontre le plus tôt à l'endroit qui a subi l'inoculation

---

(1) Pfeiffer et Marx. Zeitschr. für Hyg. Bd. XXVII.

Wassermann. Berlin. Klin. Wochenschr. 1898, bl. 209.

(2) Wassermann et Citron. Zeitschr. für Hyg. 1905, Bd. L.

de l'antigène. En inoculant, par exemple, des cultures dans les plèvres ou dans le péritoine, on trouve dans le premier cas plus de bactériolysine dans l'exsudat pleural que dans celui du péritoine et vice-versa.

Les cellules réagissent donc contre les microbes inoculés par la production locale d'anticorps et il se peut fort bien que l'immunité, qui existe après certaines maladies, soit due, au moins partiellement, à une insensibilité locale, comme ce serait le cas, par exemple, des muqueuses intestinales après la fièvre typhoïde.

Pfeiffer crut au début que le sérum bactériolytique ne devenait actif que quand on l'inoculait dans l'organisme et que in vitro il ne pouvait exercer aucune action sur les microbes.

Metschnikoff (1) et Bordet (2) nous donnèrent l'explication de ce fait en démontrant que la bactériolyse peut se faire in vitro quand le sérum est frais ou additionné de sérum frais normal (sérum de cobaye par exemple). La bactériolyse ne se fait que quand le microbe subit l'influence des deux substances indispensables : la bactériolysine et l'alexine.

Ce fait est de grande importance pour ce qui concerne la sérothérapie. Le sérum bactériolytique ne possède relativement que peu d'alexine. Au cours de l'immunisation seule la bactériolysine augmente quantitativement tandis que la teneur du sérum en alexine ne subit pas de modifications du fait de la vaccination. En outre, l'alexine est une substance très labile disparaissant assez rapidement du sérum, si bien que ce dernier, quelques jours après le prélèvement, n'en renferme plus trace.

En conséquence, quand nous injectons du sérum bactériolytique aux malades, nous ne fournissons qu'un facteur

---

(1) *Metschnikoff*. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. IX, p. 433.

(2) *Bordet*. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. IX, p. 462.

de la bactériolyse et c'est le patient lui-même qui doit donner l'autre élément indispensable. Cette particularité nous explique jusqu'à un certain point le peu d'efficacité de cette sérothérapie. En effet, dès que l'inoculation se fait un peu tardivement au moment, par exemple, que les microbes sont déjà nombreux dans le sang et les organes, l'alexine du malade ne pourra plus suffire pour opérer la dissolution de cette masse de microbes; surtout que notre réserve de complément est toujours plus ou moins réduite du fait de la maladie.

Quelques auteurs entre autres Wassermann (1) ont voulu suppléer à notre insuffisance d'alexine par l'addition de sérum frais à la bactériolysine injectée. Les essais n'ont donné aucun résultat et cela parce que l'alexine ainsi injectée est éliminée par la réaction de notre organisme (précipitines et ferments).

Ajoutons que toutes les alexines ne sont pas à même de compléter l'action des bactériolysines. Ce fait fut démontré par les recherches de Wechsberg (2). Des pigeons immunisés avec le vibron de Metschnikoff fournissent un sérum nettement bactériolytique qui, injecté aux pigeons normaux, leur confère de l'immunité contre le vibron en question. Le sérum préparé chez le lapin est dépourvu d'activité bactériolytique, quand on y ajoute comme alexine du sérum frais d'oiseaux; alors qu'avec l'alexine du lapin, il opère très activement la dissolution de ces microbes.

Aussi est-il à conseiller d'utiliser pour la préparation de ces sérums des animaux aussi rapprochés que possible de ceux qui subiront l'injection du sérum dans un but préventif ou curatif. Dans ces conditions, l'alexine de l'animal injecté sera le mieux à même de compléter, c'est-à-dire de réactiver l'action de la bactériolysine administrée.

---

(1) *Wassermann*, D. M. *Wochenschrift* 1900 n° 18.

(2) *Wechsberg*, *Zeitschrift für Hygiene*. Bd. XXXIX

Enfin une dernière cause du peu d'efficacité de cette sérothérapie, c'est que les toxines libérées lors de la dissolution des microbes (endotoxines) ne sont que partiellement neutralisées par le sérum et le décès peut résulter de l'intoxication qui suit la libération massive des endotoxines.

Avant d'entamer la description des divers sérums bactériolytiques, nous donnerons quelques explications sur les anti-endotoxines.

**Anti-endotoxines.** — Quantité de microbes pathogènes ne secrètent pas de toxines et les troubles qu'ils provoquent dans l'organisme ne sauraient résulter d'une intoxication.

Par contre, tous les microbes, même les saprophytes, ont des endotoxines. Les manifestations produites par les diverses endotoxines ne varient guère, quelque soit la provenance de ces dernières. Ainsi, les troubles qui succèdent à l'inoculation de filtrats de vieilles cultures de typhus, par exemple, se confondent avec ceux qui résultent de l'injection d'autolysats de cultures de choléra ou de dysentérie.

Sous ce rapport, les exotoxines sont tout à fait différentes et les manifestations varient complètement pour les diverses intoxications. Ajoutons que les endotoxines ne sont pas détruites par la chaleur alors que presque toutes les toxines sécrétées par les microbes deviennent inactives dans ces conditions.

Les cultures virulentes ne sont pas plus riches en endotoxines que les cultures correspondantes atténuées, même certains microbes très pathogènes tels que le bacille du charbon, le streptocoque peuvent fournir des autolysats peu toxiques.

Quand on inocule par voie intrapéritonéale ou intra-veineuse une dose massive d'endotoxine, l'animal injecté présente de l'hypothermie, de la paralysie et de la diarrhée sanguinolente. Il meurt généralement endéans les 24 à 48 heures qui suivent l'inoculation.



L'administration est-elle moins massive, les troubles sont alors moins importants et passagers, et au bout de quelques heures, les animaux peuvent paraître complètement sains. Cette guérison n'est toutefois jamais complète et les animaux meurent dans la suite d'une façon plus ou moins marquée, quelquefois ils meurent de cachexie.

Dans ces dernières années, la question des endotoxines a été très travaillée et de tous côtés on a cherché à fabriquer un sérum apte à les neutraliser. Disons-le d'emblée, jusqu'à présent on n'y est guère arrivé et ce qu'on désigne sous le nom d'anti-endotoxine n'est pas à considérer comme une véritable antitoxine.

Pour faire bien ressortir la différence qui existe entre ces deux sérums (antitoxiques et anti-endotoxiques), nous examinerons comparativement leur activité.

Quand on ajoute à une dose mortelle de toxine diphtérique une dose neutralisante de sérum spécifique et qu'on injecte ce mélange à un cobaye, on ne constate aucun trouble à la suite de cette injection. Si, au lieu de mélanger de part et d'autre l'unité, on augmente respectivement les quantités et qu'on ajoute, par exemple, à 100 doses de toxines 100 doses de sérum, le mélange reste absolument dépourvu de toxicité. En d'autres mots, dans la neutralisation de toxines, la loi des multiples est applicable; vous pouvez modifier à volonté la quantité de la toxine injectée pourvu qu'on augmente proportionnellement la quantité de sérum, les deux substances se combinent pour former un produit neutre inoffensif pour l'organisme.

Voyons maintenant comment les choses se passent pour les endotoxines : quand on injecte à un animal des endotoxines (extraits de microbes), trois alternatives peuvent se présenter : 1<sup>o</sup> ou bien l'animal meurt dans les premières heures qui suivent l'inoculation en présentant de l'abattement et de l'hypothermie; 2<sup>o</sup> ou bien l'animal survit à cette intoxication aiguë, la température remonte à la nor-



male et l'animal semble guéri. Cette guérison n'est toutefois qu'apparente et l'animal maigrit progressivement pour succomber ensuite dans le marasme; 3° enfin quand la dose injectée n'est pas mortelle, l'animal survit aux divers troubles indiqués ci-dessus qui sont alors modérés.

Quand on injecte au cobaye, par exemple, le mélange d'une dose mortelle d'endotoxine et une certaine quantité de sérum correspondant, on parvient à sauver cet animal de la mort sans arriver toutefois à faire disparaître tous les troubles de l'intoxication (hypothermie, amaigrissement), quelle que soit la dose de sérum employée. Il ne s'agit donc pas ici d'une véritable neutralisation puisque les effets toxiques des extraits de microbes ne sont que partiellement annulés.

Quand on augmente proportionnellement la quantité de l'endotoxine et du sérum, on constate qu'on ne peut pas dépasser une certaine dose d'endotoxine (4 à 5 doses mortelles), que sinon l'animal meurt toujours malgré l'injection de n'importe quelle quantité de sérum. La loi des multiples n'est donc pas applicable ici et cela parce que l'endotoxine et l'anti-endotoxine ne forment pas par leur union un produit neutre inoffensif pour l'organisme, mais simplement un produit susceptible d'être transformé par l'organisme infecté ou injecté en une molécule peu toxique (1). Il existe sous ce rapport une différence fondamentale entre les sérums antitoxiques et les sérums anti-endotoxiques. Avec les uns, en injectant le sérum, on fournit tout ce qu'il faut pour neutraliser la toxine, tandis qu'avec les autres on ne donne qu'une partie de ce qu'il faut pour neutraliser l'endotoxine et l'organisme doit intervenir dans la transformation de cette substance toxique par sa réserve d'alexine. C'est ce qui explique pourquoi la loi

---

(1) *Pfeiffer*. Jahresbericht für Immunitätsforschung 1911.

des multiples n'est pas applicable ici. En effet, vous modifiez proportionnellement les quantités de l'endotoxine et de l'anti-endotoxine sans changer la réserve de l'alexine et celle-ci n'est suffisante que pour contribuer à la neutralisation d'une quantité déterminée d'endotoxine. Par contre, on peut faire supporter de plus fortes doses de celle-ci, quand on injecte à l'animal de l'alexine (sérum frais) en même temps que le sérum anti-endotoxique. Ceci n'est évidemment pas à faire chez l'homme, et l'utilité des sérums anti-endotoxiques sera de ce chef toujours très réduite, puisque cette neutralisation est limitée par notre réserve d'alexine.

### 1° Le sérum anticholérique.

Divers savants entre autres Roux et Salimbeni (1) à Paris, Schourouprov (2) en Russie, etc., ont préparé du sérum anticholérique.

Pour vacciner les chevaux, ils injectent des doses croissantes de cultures ou d'extraits de ces microbes. Le sérum ainsi préparé contient outre les bactériolysines des anti-endotoxines, des agglutinines et des bactériotropines.

On a fait un large emploi du sérum anti-cholérique pendant les dernières épidémies (Russie et Italie).

D'une manière générale les résultats n'ont guère été favorables (3). Certains auteurs prétendent toutefois avoir obtenu quelques succès.

Il est aisé de comprendre la raison du peu d'efficacité de cette sérothérapie.

Nous avons déjà dit que la bactériolyse est un phénomène complexe nécessitant l'intervention de deux substances : la bactériolysine et l'alexine. Le malade doit fournir lui-même l'alexine, ce qui peut présenter certaines difficultés vu que sa réserve d'alexine est assez souvent fortement

---

(1) *Roux et Salimbeni. Ann. de l'Inst. Pasteur 1908.*

(2) *Schourouprov. Rousskii Vrach, n° 40 — 1909.*

(3) *Salimbeni. Ann. de l'Inst. Pasteur 1910*

réduite par la maladie. Ensuite, notre alexine n'est pas à même de compléter l'action de n'importe quelle bactériolysine.

Ce manque d'adaptation (bactériolysine + alexine) ne se présente pas pour le sérum anticholérique puisque l'alexine humaine complète parfaitement l'ambocepteur préparé chez le cheval. La cause primordiale de l'inefficacité du sérum réside dans la nature même de l'infection cholérique. Comme vous savez, les vibrions du choléra pullulent dans le tube digestif et n'envahissent pas le sang. En d'autres termes, le choléra n'est pas une septicémie. En conséquence, le sérum que nous injectons par voie sous-cutanée, voire par voie intraveineuse, n'arrive pas au contact des vibrions et ne peut dès lors exercer aucune action sur eux. Seules les endotoxines peuvent jusqu'à un certain point être neutralisées par les anti-endotoxines. Il est toutefois à remarquer que cette action est peu évidente parce que le choléra a d'ordinaire une évolution foudroyante et la quantité d'endotoxine déversée dans le torrent circulatoire est telle que le sérum ne peut guère en opérer la neutralisation. La réserve d'alexine est insuffisante pour la quantité d'endotoxine.

Que dire de l'administration du sérum par voie buccale ou rectale ? Il va de soi que ces essais n'ont donné aucun résultat, l'intestin ne renfermant pas d'alexine pour réactiver le sérum administré.

Même en ajoutant de l'alexine au sérum ingéré, les résultats n'ont pu être modifiés. En effet, en supposant que la bactériolysine ne soit pas altérée du fait de son passage dans le tube digestif, on n'admettra pas qu'il puisse en être de même de l'alexine qui est une substance éminemment fragile. Ajoutons à cela que le contenu de l'intestin ne constitue pas précisément un milieu favorable à la bactériolyse. On ne saurait pas admettre que les vibrions du choléra puissent y subir assez le contact du sérum et de l'alexine pour subir la dissolution.

## 2° Le sérum antityphique.

Ce sérum a été préparé dans divers instituts. Chantemesse (1) injecte aux chevaux des filtrats de cultures en bouillon. Kraus et Stenitzer (2) utilisent pour l'immunisation des filtrats de cultures liquides et des extraits de cultures sur gélose.

Quand le sérum antityphique est administré d'une manière précoce, il paraît exercer une influence assez favorable sur la maladie dont l'évolution peut devenir plus bénigne.

On comprend cette influence vu que la fièvre typhoïde est une véritable septicémie et que les bacilles peuvent donc aisément subir la bactériolyse quand l'organisme possède une bonne réserve d'alexine.

Le résultat de la sérothérapie devient moins net ou même nul quand la maladie est pleinement déclarée, et que les lésions intestinales sont installées. Ces dernières ne peuvent pas être influencées dans leur évolution par le sérum, et les microbes qui y pullulent se trouvent à l'abri de l'action des bactériolysines du sang.

En ce qui concerne la neutralisation des endotoxines, celle-ci se fait d'après le même mécanisme que celui que nous avons décrit pour le sérum anti-cholérique.

Quant aux résultats obtenus, d'après Chantemesse (3) 500 cas de typhus traités avec le sérum n'ont fourni que 3 à 4 % de décès alors que le traitement ordinaire donne une mortalité de 10 à 12 %.

A titre curatif on injecte le sérum à la dose de 30 à 40 centimètres cubes. Pour prévenir une infection, des doses plus faibles, 5 à 10 centimètres cubes, suffisent.

---

(1) *Chantemesse*. Sem. médicale 1898 et 1901.

(2) *Kraus et Stenitzer*. D. M. Wochenschr. 1911.

(3) *Chantemesse*. La Presse médicale 1906.

### 3° Le sérum antidysentérique.

Ce sérum peut avoir des propriétés assez différentes suivant que les animaux vaccinés ont été injectés avec des filtrats ou des cultures. Dans le premier cas, le sérum possède certaines propriétés antitoxiques, tandis que dans le second, son activité dépend pour ainsi dire exclusivement de sa teneur en bactériolysines. Pratiquement on mélange généralement ces deux espèces de sérums dans le but d'obtenir simultanément les deux actions.

Ce sérum est préparé par Kraus et Dörr, par Vaillard et Dopter, par Kolle et d'autres.

D'après la plupart des publications (1) les résultats obtenus avec le sérum antidysentérique sont assez favorables : la mortalité est réduite et la durée de la maladie et de la convalescence est assez considérablement raccourcie. Au point de vue préventif, d'après Vaillard et Dopter, la sérathérapie est également recommandable.

Quant aux doses, elles sont les mêmes que pour le sérum antityphique.

---

## CHAPITRE III (SUITE).

### Sommaire :

#### III. Les sérums favorisant la phagocytose.

##### Opsonines.

##### Bactériotropines.

1° Sérum antistreptococcique.

2° Sérum antipneumococcique.

3° Sérum antriméningococcique.

4° Sérum antipesteux.

Les cellules de l'organisme remplissent aussi un rôle important dans le phénomène de l'immunité.

---

(1) *Shiga D. M. Wochenschr. 1901.*

*Kruse » » » 1903 n° 1 et 3.*

*Vaillard et Dopter. Ann. de l'Inst. Pasteur 1907, n° 4.*

*Kraus D. M. Wochenschr. 1912, n° 10.*

Quand on injecte dans les veines d'un animal une émulsion bacillaire, on trouve après peu de temps, surtout dans les cellules de la rate et du foie, une grande quantité de microbes, qui y sont retenus comme dans un filtre. Quand on examine attentivement le sang lui-même, on rencontre dans les globules blancs un grand nombre de bactéries plus ou moins détruites.

Les recherches de Denys (1) et de Metchnikoff (2) ont éclairci plus d'un point concernant la défense organisée par les globules blancs. Quant au mode d'action des cellules immobiles de la rate et du foie, nous en ignorons encore bien des choses et il nous serait impossible d'entrer dans des détails.

Deux sortes de substances attirent surtout l'attention, lorsque nous étudions la phagocytose ou la défense organisée par les globules blancs du sang : les opsonines et les bactériotropines.

**Les opsonines.** — Les opsonines, découvertes par Wright (3), se rencontrent dans tous les sérums, à condition qu'ils soient frais. Nous pouvons l'établir par les expériences suivantes :

Dans un premier tube, nous introduisons des leucocytes frais avec une émulsion de staphylocoques et de l'eau physiologique.

Dans un deuxième tube, on mélange les mêmes substances avec du sérum qui a été chauffé pendant une demi-heure à 56°.

Dans le troisième tube enfin, on met leucocytes, staphylocoques et du sérum frais de cobaye.

On porte alors le tout à l'étuve pendant une demi-heure,

---

(1) *Denys et Leclef. La Cellule. Tome XII, p. 177.*

(2) *Metchnikoff. L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901. Masson.*

(3) *Wright et Douglas. Proceedings of the royal Soc. 1904.*



secoue bien et, au moyen de l'öse en platine, on prélève dans chaque tube un peu du mélange et on l'examine au microscope.

Dans les préparations faites avec le contenu des tubes I et II, on voit presque tous les microbes en dehors des leucocytes : un petit nombre seulement sont phagocytés.

Dans le liquide du troisième tube au contraire, on rencontre, à l'intérieur des globules blancs, un nombre plus ou moins grand de staphylocoques. En résumé donc :

Leucocytes	+	microbes	+	eau physiologique	{ pas de
»	+	»	+	sérum inactivé(50°)	} phagocytose
»	+	»	+	sérum frais	= phagocytose.

Il y a donc dans le sérum normal frais, une substance qui favorise l'absorption des bactéries. Cette substance exerce son influence, non en excitant les phagocytes, comme Metchnikoff tâchait de l'expliquer par sa théorie des stimulines, mais bien en s'attaquant aux microbes eux-mêmes, en les préparant à la phagocytose. Les expériences de Neufeld et Hüne (1) l'ont d'ailleurs clairement démontré.

Quand on laisse durant une demi-heure les leucocytes en contact avec du sérum frais, qu'on les lave et centrifuge ensuite pour y ajouter finalement une émulsion de microbes : celle-ci n'est pas mieux phagocytée qu'avec des leucocytes qui n'ont pas été en contact avec du sérum. Au contraire, quand les microbes sont mis en contact avec le sérum frais pendant une demi-heure, on peut les laver et centrifuger pour les débarrasser complètement de sérum : en présence de leucocytes, ils seront fort bien phagocytés.

Comme nous l'avons déjà vu dans l'expérience précédemment décrite, l'opsonine est détruite à 56°. Dès lors on inclinait à établir une certaine relation, entre opsonine et alexine, celle-ci aussi étant détruite à 56°.

---

(1) *Neufeld et Hüne. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 25.*

Une série de faits plaide en faveur de cette thèse. Pour bien comprendre les notions indiquées ci-dessous, le lecteur doit s'être familiarisé avec les questions relatives à la déviation de l'alexine et à la constitution de celle-ci :

1° La chaleur et le temps exercent une action identique sur ces deux substances, comme l'ont démontré les expériences de Wright et Douglas (1), Bulloch et Atkin (2) Noguchi (3) et d'autres.

2° Leur répartition dans les divers liquides de l'organisme (liquide de l'œdème, sérum, etc.) se confond sensiblement. L'humeur aqueuse (4) et le liquide céphalo-rachidien (5) normalement dépourvus d'alexine, ne renferment également pas traces d'opsonines.

3° Les circonstances qui amènent une réduction de la réserve de l'alexine produisent le même effet sur les substances normales favorisant la phagocytose. C'est le cas notamment dans l'intoxication phosphorée (6) et dans le choc anaphylactique (7).

4° En déviant l'alexine par un antigène sensibilisé, on prive aussi le sérum de ses opsonines (8).

5° Le filtre en collodion retient l'alexine de même qu'il s'oppose au passage des opsonines (9); les bactériotropines d'autre part filtrant dans ces conditions.

6° L'alexine diluée 1 : 10 dans de l'eau distillée devient inactive au bout d'une heure d'étuve à 37°. L'opsonine subit aussi l'inactivation dans ces conditions (10).

---

(1) *Wright et Douglas*. Proceedings of Royal Society. Vol. LXXII.

(2) *Bulloch et Atkin*. » » » » Vol LXXIV.

(3) *Noguchi*. Journal of exp. med. Vol. IX.

(4) *Lavaditi et Inman*. C. R. Soc. de Biol. 27 avril 1907.

(5) *Mc Kenzie et Martin*. Journal of path. and bact. 1908.

(6) *Levaditi et Kössler*. C. R. de la Soc. de Biol. 1907. Vol. LXII.

(7) *Bäcker et Wakushima*. Centr. f. Bakt. Bd. 61 t. 3-1911

(8) *Muir et Martin*. Brit. med. Journ. Dec. 1906.

(9) *Muttermilch*. C. R. Soc. de Biol. T. 67, 1909.

(10) *Walravens*. Travail encore à publier.

7° Enfin, quand on divise l'alexine en ses deux constituants, comme Ferrata (1) l'a fait le premier par dialyse, chacun d'eux est inactif. La même chose se produit avec l'opsonine ainsi qu'il résulte des expériences faites par Hata (2). Un de nos élèves, put en outre établir que la reconstitution de l'opsonine peut se faire avec des fractions de séparation provenant de sérums d'espèce différente. Comme il sera dit dans le chapitre traitant de l'alexine, la même constatation a été faite pour cette dernière.

On ne peut toutefois pas dire qu'il y a identité complète entre ces deux substances vu que d'après les expériences instituées par divers auteurs, l'alexine n'est pas la seule substance intervenant dans l'opsonisation des microbes.

En effet, Hata prouva que, en soumettant les microbes à l'action du sérum frais à une température de 0° et en les lavant et centrifugeant à la même température, ils fixent certaines substances de ce sérum, de telle sorte que celui-ci devient incapable de favoriser la phagocytose des microbes de l'espèce de ceux avec lesquels on l'avait mis en contact, tandis que d'autres microbes subissent encore son action. Walravens arriva au même résultat en mettant les microbes en contact avec le sérum dans une solution hypersalée (32 ‰). Le sérum ainsi épuisé, rendu physiologique par l'addition d'une quantité appropriée d'eau distillée, favorise la phagocytose des microbes qui n'ont pas été en contact avec le sérum tandis que ceux de l'espèce qui l'ont épuisé ne sont guère phagocytés.

Quand on examine ensuite la phagocytose que subissent les microbes qui ont servi à épuiser le sérum à 0° ou dans la solution hypersalée (microbes centrifugés et lavés) on constate qu'ils se comportent comme s'ils n'avaient pas été en contact avec le sérum, en d'autres mots ils ne sont

---

(1) *Ferrata*. Berl. klin. Wochenschr. 1907, n° 13.

(2) *Hata*. Zeitschr. für Infektionskrankh. B. 61.

pas mieux englobés par les globules blancs que les mêmes microbes non influencés par le sérum.

Il en résulte qu'il se fixe déjà dans ces conditions une substance qui ne peut être considérée comme spécifique. Cette substance à elle seule ne saurait pas préparer les microbes à la phagocytose, son action doit être complétée par les autres substances contenues dans le sérum frais. D'après ces recherches, les opsonines auraient donc une constitution que l'on pourrait rapprocher de celle des bactériolysines et des hémolysines et son activité dépendrait de l'intervention de deux substances l'une spécifique et l'autre non spécifique et identique avec l'alexine.

La quantité d'opsonine n'est pas toujours la même : on en trouve ainsi fort peu chez les personnes malades, tandis que celles qui ont été vaccinées en possèdent beaucoup. Dans ce cas-là il s'agit plutôt de bactériotropines.

**Technique de Wright.** — Pour déterminer la quantité d'opsonine, on se sert de la méthode de Wright. On prend une certaine quantité de leucocytes et une quantité déterminée de bactéries et de sérum. On laisse à l'étuve pendant une demi-heure, après quoi on fait des préparations qu'on colore par le bleu de méthylène ou par la méthode de Ziehl, quand il s'agit de bacilles de Koch. On compte le nombre des microbes phagocytés et celui des leucocytes. Le rapport entre ces deux quantités constitue l'indice phagocytaire.

Pour pouvoir attacher à cette méthode une certaine importance, on doit l'exécuter en suivant une technique minutieuse.

L'émulsion bacillaire est d'ordinaire une culture de 12 à 24 heures répartie dans une quantité d'eau physiologique telle que le liquide renferme autant de microbes que le sang de globules rouges (méthode de Wright). On centrifuge d'abord l'émulsion pour précipiter les microbes

agglomérés et le liquide supérieur est seul employé à une dilution convenable.

Pour se procurer les leucocytes, on s'y prend de plusieurs manières suivant qu'il s'agit de l'homme ou des animaux.

Chez le cobaye et le lapin, on inocule dans le péritoine quelques centimètres cubes de bouillon. Après quelques heures il se forme un exsudat très riche en globules blancs qu'on aspire au moyen d'une pipette.

On lave ces leucocytes avec de l'eau physiologique pour éloigner tout le sérum.

Pour obtenir un exsudat riche en leucocytes on emploie aussi avantageusement l'injection d'aleuronate de soude.

Chez l'homme, on se procure les leucocytes en prélevant un peu de sang. On lave une oreille et pique avec une aiguille, de manière à pouvoir prélever quelques gouttes de sang dans un petit tube contenant de l'eau physiologique avec 1,5 p. c. de citrate de soude, afin d'empêcher la coagulation du sang.



On centrifuge, aspire le sérum et lave à différentes reprises avec de l'eau physiologique. On aspire alors, au moyen d'une pipette la couche supérieure du précipité, qui seule contient surtout les leucocytes.

Pour préparer le sérum frais on peut employer la méthode ordinaire. Wright a imaginé de petites pipettes d'une forme un peu spéciale.

Pour mélanger maintenant les trois substances, Wright emploie des pipettes qu'on peut confectionner de la manière suivante. On prend un petit tube en verre qu'on étire en pointe assez longue, comme le montre la figure 1.

Fig. 1 A l'autre extrémité on attache une poire en caoutchouc. A une certaine distance de la pointe ouverte, on marque un trait *a*. On aspire maintenant une petite



quantité de l'émulsion bacillaire jusqu'au trait *a*, laisse pénétrer une bulle d'air, aspire alors les leucocytes de nouveau jusqu'au trait *a*, et après avoir laissé pénétrer une deuxième bulle d'air, on aspire, toujours jusqu'au trait *a*, le sérum à examiner. De cette manière il y a de chaque substance tout juste la même quantité. On vide alors le contenu dans un verre de montre et aspire encore plusieurs fois pour mélanger. Quand on estime que le mélange est bien opéré, on scelle l'extrémité à la lampe et porte le tube à l'étuve pendant une demi-heure. Après avoir assuré à nouveau le mélange on fait des préparations colorées.

On trouve par exemple dans le sérum de l'homme normal 78 microbes phagocytés par 25 leucocytes : l'indice phagocytaire sera  $78/25 =$  environ 3. Il est à remarquer qu'il faut compter aussi les globules blancs qui n'ont pas absorbé de microbes.

Dans le sérum d'une personne malade on trouve par exemple seulement 52 microbes phagocytés par 25 leucocytes : l'indice phagocytaire est alors  $52/25 = 2$ .

Le rapport de ces deux indices phagocytaires constitue l'indice opsonique, ici  $2/3 = 0,6$ . Donc

$$\frac{\text{indice phagocyt. pers. malade}}{\text{indice phagocyt. pers. normale}} = \text{ind. opsonique.}$$

**Bactériotropines.** — Quand, par des injections bien dosées, on augmente la quantité de substances favorisant la phagocytose, il ne s'agit proprement plus d'opsonine, mais bien de bactériotropines. Elles furent déjà décrites par Denys (1) et ses élèves plusieurs années avant que Wright publiât ses découvertes.

---

(1) *Denys et Leclef*. La Cellule T. XI. 1895.

*Denys et Marchand*. Bull. de l'Acad. Royale de méd. de Belgique 1898.

*Denys et Mennes*. Bull. de l'Ac. Royale de Belgique 1897.



Denys et Leclef en effet constatèrent que les streptocoques, que l'on introduit dans un mélange de leucocytes et de sérum d'un animal vacciné, sont très fortement phagocytés, tandis que ces mêmes leucocytes avec du sérum normal ou sans sérum opèrent une phagocytose beaucoup plus faible. Ils avaient aussi trouvé que ces substances favorisantes ne sont pas détruites par le chauffage à 56°.

Au moyen des expériences précédemment décrites, Denys prouva que les bactériotropines n'exercent pas leur action sur les leucocytes, mais bien sur les microbes.

Il démontra ensuite que les leucocytes lors de la vaccination ne subissent pas de modifications. Les phagocytes (globules blancs d'un animal vacciné), portés dans du sérum normal n'opèrent pas mieux la phagocytose des microbes que ceux d'un animal non vacciné,

Les bactériotropines sont absolument spécifiques : elles n'attaquent pas n'importe quel microbe, comme les opsonines, mais seulement l'espèce de bactéries, qui ont servi à leur préparation.

Toutes ces expériences ont contribué énormément à l'extension de la sérothérapie, puisqu'elles établirent une nouvelle espèce d'action thérapeutique du sérum. Les expériences faites avec le sérum des animaux vaccinés contre les streptocoques, donnaient bientôt des résultats satisfaisants. On prépare actuellement des sérums contre les streptocoques, les pneumocoques, les méningocoques et les bacilles de la peste.

Pour définir la valeur de ces sérums, on inocule aux animaux (souris) des microbes virulents, et on détermine la plus petite quantité du sérum spécifique qui peut encore exercer une action préventive ou curative. On ne peut pourtant pas se servir de cette méthode pour doser le sérum antéméningococcique, ces microbes n'étant pas pathogènes pour les animaux.

### 1° Le sérum antistreptococcique.

On avait préparé d'abord des sérums monovalents, mais Denys (1) établit la nécessité de recourir à des sérums polyvalents, préparés avec le plus possible d'espèces de streptocoques. Lui-même et bientôt Tavel (2), Aronson (3) et d'autres préparèrent alors un tel sérum.

En ce qui concerne l'action du sérum antistreptococcique, elle est aussi compliquée que celle des sérums bactériolytiques.

En effet, il ne suffit pas que les streptocoques soient influencés par le sérum, ils doivent être absorbés et détruits par les phagocytes, et c'est l'organisme lui-même qui doit fournir ces derniers.

Différents microbes, comme les staphylocoques par exemple, réduisent l'action des phagocytes en fabriquant des substances nuisibles à la vitalité des globules blancs. Les aggressines, décrites par Bail, s'attaqueraient aussi aux phagocytes, diminuant ainsi la défense de l'organisme.

Ensuite par la phagocytose, leurs endotoxines sont mises en liberté et empoisonnent ainsi plus ou moins l'organisme.

Enfin le sérum peut encore rester inactif, quand les streptocoques se développent dans un foyer où le sérum ne peut les atteindre, ou lorsqu'ils constituent une espèce, qui n'ayant pas servi à la préparation du sérum, est refractaire à son action.

Pour obtenir une action suffisante du sérum antistreptococcique, on doit injecter de fortes doses (100 à 200 c.c.), soit sous la peau, soit dans les veines.

Ce sérum est utilisé dans le traitement des diverses affections streptococciques, surtout en médecine humaine

---

(1) Denys. Bulletin de l'Ac. de méd. 1896.

Vande Velde. Arch. de méd. 1897.

(2) Tavel. Klin. therap. Wochenschr. 1902.

(3) Aronson. Berlin. klin. Wochenschr. 1902.

dans les cas d'érysipèle et d'infection puerpérale ; en médecine vétérinaire dans la gourme :

Les résultats de cette sérothérapie sont assez variables : tantôt tout-à-fait concluants, tantôt peu appréciables ou même nuls.

Nous avons indiqué ci-dessus quelques facteurs qui éventuellement peuvent intervenir pour rendre le sérum inefficace. Ces considérations nous permettent de comprendre que les résultats de la sérothérapie antistreptococcique ne sauraient être comparables à ceux des sérums antitoxiques et en particulier du sérum antidiphthérique.

## 2° Le sérum anti-pneumococcique.

Mennes (1) fut un des premiers à préparer du sérum anti-pneumococcique. Il injectait à cet effet des chevaux avec des doses progressivement croissantes de pneumocoques virulents, tués pour le début de la vaccination, vivants dans la suite.

D'autres ont préparé un sérum analogue : les uns ont injecté les animaux avec une culture type sans prendre de précaution pour entretenir la virulence de la souche, d'autres n'ont utilisé que des cultures dont la virulence était maintenue par des passages par le lapin.

Römer (2) a tenté d'obtenir un sérum polyvalent en vaccinant ses animaux avec plusieurs souches de pneumocoques virulents.

La polyvalence est en effet nécessaire étant donné qu'il existe plusieurs variétés de pneumocoques. Neufeld et Händel (3) distinguent deux types ; la souche typique et la souche atypique. Dochez et Gillespie (4) admettent

---

(1) *Mennes*. Zeitschr. f. Hygiene. 1897.

(2) *Römer*. Deutsche Med. Wochenschr. 1908.

(3) *Neufeld et Händel*. Arb. a. d. kais. Gesundheitsamt. 1910.

(4) *Dochez et Gillespie*. Studies from the Rockefeller Institute 1914.

l'existence de quatre variétés. Quoiqu'il en soit, il est établi qu'il existe des souches de pneumocoques qui ne sont absolument pas influencées par la généralité des sérums et cela parce que la ou les souches en question n'ont pas été injectées aux animaux producteurs du sérum.

Quant aux résultats fournis par cette sérothérapie, étant donné que jusqu'à présent les sérums employés n'étaient généralement pas polyvalents, il n'est pas possible d'émettre un avis définitif. Nous dirons, toutefois, que les résultats ont été assez variables d'après la gravité de la maladie et d'après la provenance du sérum. Certains sérums exercent dans certains cas une influence nette, d'autres paraissent dépourvus de toute activité. Ces différences proviennent de la méthode suivie pour l'immunisation des chevaux. D'après les constatations faites par Denys, les chevaux devaient subir des injections très massives de cultures virulentes pour fournir un sérum actif. Nous craignons que le sérum du commerce ne provienne pas toujours de chevaux aussi bien immunisés.

Clellan (1) et Lichtfield (2) ont obtenu des résultats très encourageants avec le sérum effectivement polyvalent de Kyes, le premier dans le traitement de la pneumonie grippale, le second dans celui de la méningite pneumococcique soit primitive soit consécutive à la pneumonie.

Les doses à injecter aux malades atteints de pneumonie varient suivant les auteurs : Les uns se contentent de petites doses de 10 à 20 centimètres cubes. Les autres recommandent les doses massives de 50 à 150 centimètres cubes injectées de préférence par voie intra-veineuse.

Römer conseille encore l'emploi du sérum à la dose de 5 à 20 centimètres cubes dans la prophylaxie et le

---

(1) *Clellan*. The Journal of the American médic. Association 1919.

(2) *Litchfield*. idem 3 mai 1919.

traitement de l'ulcère serpiginieux à pneumocoques de la cornée. Les résultats de cette sérothérapie sont loin d'être concluants.

### 3° Le sérum antiméningococcique.

On prépare ce sérum en injectant aux chevaux des cultures tuées ou vivantes de méningocoques. Il importe ici également d'utiliser le plus de souches possibles, étant donné qu'il existe plusieurs variétés biologiques de méningocoques.

D'après les recherches de la Commission anglaise (1) chargée de l'étude de la méningite centro-spinale, on peut distinguer, si l'on considère la souche paraméningococcique de Dopter comme une variété de méningocoques, quatre variétés biologiques de méningocoques.

Ces injections doivent se faire avec beaucoup de précautions, car assez souvent des phénomènes d'hypersensibilité ne tardent pas à se produire. On tâche de les prévenir en injectant quelques heures avant d'inoculer les doses massives, une petite quantité de culture méningococcique. On fait les injections par voie sous-cutanée. Après six ou sept mois, on parvient à injecter ainsi de fortes doses et le sérum devient assez actif pour être utilisé dans un but thérapeutique.

Nous ne possédons malheureusement aucune méthode pour doser la valeur soit curative soit préventive de ce sérum. Comme nous l'avons dit déjà, il n'est pas possible d'utiliser à cet effet les inoculations animales, étant donné que le méningocoque n'est pas pathogène pour les animaux. D'autres méthodes ont été conseillées, notamment

---

(1) Report of the special advisory committee upon bacteriological studies of cerebro-spinal fever during the Epidémie of 1915, — Londres 1916. J. Comston, éditeur.

le dosage des substances sensibilisatrices ou déviantes de l'alexine (1), le dosage des bactériotropines (2) des anti-endotoxines (3), etc.

Les indications ainsi obtenues ne permettent guère de préciser la valeur des sérums.

Pour traiter les malades, on injecte de grandes quantités dans le canal rachidien. Le sérum étant bactériotrope, on doit attaquer les méningocoques d'un coup par des doses massives. Il est absolument nécessaire d'injecter le sérum par voie intrarachidienne, d'abord parce que, introduit dans le sang, il serait trop dilué; ensuite, parce que les méninges étant imperméables, il n'arriverait pas dans le liquide céphalo-rachidien, et ne pourrait donc pas exercer son action sur les méningocoques qui se développent dans ce liquide. Cette imperméabilité n'existe cependant pas lorsque le sérum se trouve endéans les méninges, puisque alors, il ne tarde pas à passer dans le sang. En d'autres termes, les méninges sont imperméables de dehors en dedans, mais elles ne le sont pas dans le sens inverse, c'est-à-dire, de dedans en dehors (4). Il en résulte que le sérum introduit dans le canal rachidien n'y reste pas totalement et que l'on doit répéter les injections si l'on veut maintenir une forte concentration de sérum dans le liquide céphalo-rachidien.

Pour éviter les troubles anaphylactiques que les inoculations répétées pourraient amener, on peut utiliser la méthode de désensibilisation de Besredka (5) c'est-à-dire injecter un ou deux centimètres cubes de sérum une ou deux heures avant de pratiquer une réinjection intrarachi-

---

(1) *Kolle et Wassermann*. Deutsche med. Wochenschr. 1906.

(2) *Neufeld*. Med. Klinik 1908.

(3) *Kraus et Doerr*, Wiener klin. Wochenschr. 1908.

(4) *Netter et Delré*, C. R. Soc. de Biol. T. 67.

*R. Bruynoghe*. Centralbl. für Bakt. 1911. Bd. 60.

(5) *Besredka et Lissowsky*. Ann. Inst. Pasteur 1910.



dienne massive. Cette administration préparatoire ou désensibilisante se fait par voie sous-cutanée.

Nous avons pratiqué chez un grand nombre de méningitiques des inoculations intrarachidiennes répétées sans observer de troubles de nature anaphylactique alors que nous n'avons pas utilisé la méthode de désensibilisation décrite ci-dessus. Aussi, nous croyons que l'on peut sans crainte répéter les injections intrarachidiennes, si l'état de la maladie l'exige. Les quelques observations de troubles graves survenus à la suite de réinjections intrarachidiennes ne sont pas très démonstratives, vu que la mort brusque dans un accès peut survenir chez ces malades sans qu'il y ait eu réinjection de sérum. Toutefois la méthode de Besredka, vu qu'elle ne complique pas la technique, peut être utilisée dans les cas où l'on craint particulièrement, à tort ou à raison, les troubles en question, par exemple lorsqu'une nouvelle injection intrarachidienne doit être pratiquée chez un malade qui n'a plus reçu d'administration de sérum depuis plusieurs jours. D'après Grysez et Dupuich (1) cette précaution ne suffirait pas toujours pour prévenir les accidents anaphylactiques.

Chez les enfants, on commence par injecter 20 c. c.; le lendemain on porte la dose à 30 c.c.; chez les adultes on injecte d'abord 30 puis 40 c. c.

La mortalité par méningite qui était auparavant de 60 à 70 p. c., est descendue, depuis l'application du sérum antiméningococcique à 30 p. c., bien entendu quand celle-ci est faite dans de bonnes conditions c'est-à-dire sous forme d'injections intrarachidiennes précoces, massives et répétées (2). Flexner (3) a obtenu des résultats encore plus favorables puisque la mortalité d'après ses statistiques ne dépasse pas 25 pour cent.

---

(1) Grysez et Dupuich, Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris. T. 28. 1912.

(2) Bruynoghe. Office international d'Hygiène publique T. III 1911.

(3) Flexner et Jobling. Journal of exper. médecine 1908.

#### 4<sup>o</sup> Le sérum antipesteux.

Ce sérum aussi contient des substances qui favorisent la phagocytose. Comme moyen préventif il est très utile; seulement comme moyen curatif, il ne peut être employé que dans le cas de peste bubonique, et encore n'obtient-on de bon résultat que lorsque l'injection a été très précoc.

La dose est de 30 à 40 c c.

Denys a conseillé d'injecter le sérum autour des bubons(1).

Dans le cas de peste pulmonaire, qui évolue très vite, l'injection ne donne pas de résultats.

---

---

(1) *Denys et Tartakowsky*. Bull. de l'Acad. royale de Belgique 1900.

## CHAPITRE IV.

# LES AGGLUTININES.

### Sommaire du chapitre IV.

- A) Agglutinines microbiennes.**
  - 1° Préparation et dosage des agglutinines.
  - 2° Identification des cultures par l'agglutination.
  - 3° Réaction de Widal.
- B) Hémo-agglutinines.**
  - 1° Hétéro-agglutinines.
  - 2° Auto-agglutinines.
  - 3° Iso-agglutinines.

Par agglutination on entend l'agglomération de microbes ou de cellules, qui se produit lorsque ces éléments subissent, dans l'eau physiologique, l'influence de l'agglutinine. On peut observer le phénomène microscopiquement ou macroscopiquement.

Pour la clarté de l'exposé, je décrirai séparément dans ce chapitre les agglutinines microbiennes et les anticorps à même d'agglutiner les cellules.

### A. Agglutinines microbiennes.

Par l'agglutination, la vitalité des microbes n'est pas modifiée et les agglutinines ne sont pas à considérer comme des substances bactéricides. Les microbes se développent aussi bien dans un sérum agglutinant que dans un sérum normal. Seulement les cultures changent d'aspect : il se forme des flocons, qui, sous le microscope, se montrent composés de longues chaînes de microbes bien rangés.

Les agglutinines se forment dans le sérum de certains malades et dans celui des animaux, inoculés avec des microbes.

**Préparation des agglutinines et dosage.** — Pour préparer une agglutinine, on peut injecter aussi bien une culture tuée que des microbes vivants. Toutefois quand on se sert de ces derniers, on obtient une agglutinine plus active (1) pour les diverses races (cultures des paratyphus par exemple).

L'inoculation dans les veines fournit en général l'agglutinine la plus forte.

Pour déterminer l'activité, on ajoute à des doses décroissantes de sérum, une quantité constante d'une émulsion bacillaire ( $1/2\text{ cm}^3$  de l'émulsion d'une culture sur un tube de gélose inclinée dans  $10\text{ cm}^3$  d'eau physiologique). On place ce mélange à l'étuve à  $37^\circ$  et même à  $50^\circ$  pendant un temps plus ou moins long.

La plus petite quantité de sérum qui suffit à produire l'agglutination des microbes, indique le titre de l'agglutinine.

L'agglutination se fait plus ou moins vite : les bacilles typhiques et les vibrions du choléra s'agglutinent complètement après une ou deux heures ; la réaction se fait beaucoup moins vite avec les méningo et gonocoques et demande de 12 à 24 heures. C'est pour éviter le développement de ces microbes ou d'autres pendant la durée nécessaire pour l'agglutination, qu'on place dans ces cas les tubes à une température de  $50^\circ$ .

Pour activer l'agglutination, Gaethgens (2) centrifuge le liquide des différents tubes pendant 2 minutes.

Dans les tubes avec agglutination positive, on obtient un dépôt abondant ne se laissant plus émulsionner (agglutination macroscopique) tandis que la sédimentation est à peine marquée dans les autres tubes. Il suffit de les secouer un peu pour obtenir à nouveau une émulsion parfaitement homogène.

---

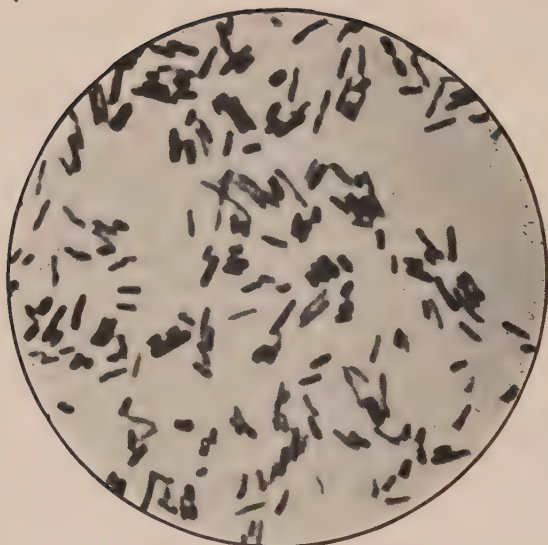
(1) *Sobernheim et Seligmann*, Deutsche med. Wochenschr. 1910 n° 8.

(2) *Gaethgens*, Arch. für Hygiene Bd. LXVI.

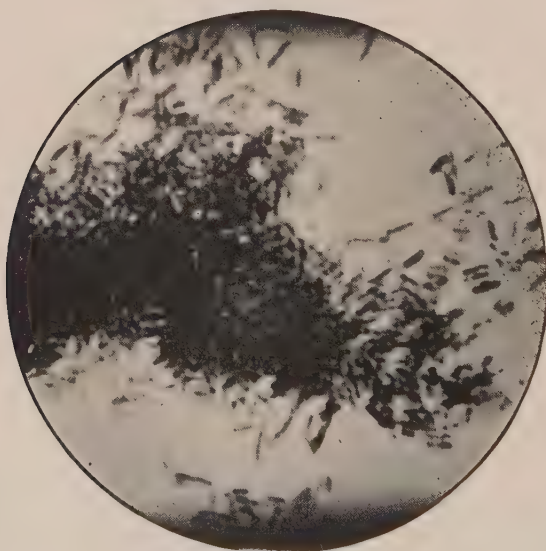








Bacilles typhiques non agglutinés



Bacilles typhiques agglutinés

### Identification des cultures par l'agglutination. —

Quand on veut déterminer ainsi le caractère d'une culture, on ajoute à une émulsion de cette culture des doses décroissantes d'agglutinine. Si les microbes sont agglutinés, ils sont de la même espèce que ceux qui ont servi à préparer l'agglutinine.

Toutefois, pour pouvoir conclure avec certitude, il faut que les microbes soient à peu près agglutinés au même titre (avec la même dose de sérum) qu'une culture type, servant de contrôle. Pour les bacilles typhiques et les vibrions du choléra, on considère encore comme spécifique l'agglutination opérée avec une dose de sérum correspondant à deux fois le titre de l'agglutinine, par exemple, celle produite avec  $1/500$  de  $\text{cm}^3$  d'une agglutinine dont le titre est  $1/1000$  de  $\text{cm}^3$ .

En outre, quand on veut caractériser de cette manière des microbes du groupe paratyphique, il faut d'après les recherches de Sobernheim et Seligmann (1), examiner aussi la propriété de former des agglutinines. En effet, certains bacilles paratyphiques (Aertryke) peuvent acquérir, par la culture sur les milieux artificiels, des propriétés agglutinantes nouvelles et être agglutinés par exemple bien mieux par un sérum Gärtner que par un sérum paratyphique B. Quand on inocule néanmoins aux animaux ces souches paratyphiques, il se forme dans leur sérum uniquement l'agglutinine paratyphique B. Cet essai est, d'après ces auteurs, d'une valeur certaine pour déterminer le caractère vrai, original de la culture.

Des microbes récemment isolés, sont souvent peu agglutinables de telle sorte que la réaction d'agglutination ne donne pas de résultat. C'est seulement après différents réensemencements, qu'une telle culture est agglutinée normalement. On peut aussi l'inoculer aux animaux pour rechercher quelle espèce d'agglutinine elle forme.

---

(1) *Sobernheim et Seligmann. Deutsche med. Wochenschr. 1910.*

Porges (1) attribue le peu d'agglutinabilité de ces cultures à leur teneur anormale et élevée en protéines.

D'une manière générale on peut distinguer d'après Nicolle et Trenel (2) trois catégories de microbes au point de vue de leur agglutinabilité.

1° Ceux qui sont bien influencés par l'action des agglutinines; comme tels nous avons les bacilles typhiques et paratyphiques, les bacilles de la dysentérie, les vibrions du choléra et autres, les bacilles pyocyaniques et les proteus et les bacilles de la peste.

2° Ceux qui sont moins facilement identifiés par la méthode de l'agglutination, parmi lesquels nous avons les bacilles de la diphtérie, du charbon, du tétanos, de la tuberculose, de l'influenza, du charbon symptomatique, les vibrions septiques, les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques et les méningocoques.

3° Ceux qui, par suite de la nature de leurs cultures (teneur élevée en protéines), ne subissent pas l'influence des agglutinines. Tels sont le bacille de Friedländer, le bacille du rhinosclérome et d'une manière générale les microbes encapsulés.

Des recherches plus ou moins récentes ont établi que les streptocoques, les pneumocoques, les méningocoques, les colibacilles, etc. ont une tendance assez accusée à l'individualisation de leurs représentants, pour créer ainsi des races distinctes. Pour ces microbes, l'identification par l'essai de l'agglutination n'est possible que pour autant que l'on dispose d'un sérum polyvalent.

Beaucoup d'autres espèces microbiennes n'ont heureusement pas cette tendance et pour elles l'agglutination spécifique constitue le procédé d'identification le plus expéditif et le plus sûr.

---

(1) *Porges. Zeitschr. f. experim Path. Bd. 1-1905.*

(2) *Nicolle et Trenel, Ann. Inst. Pasteur. T. 16-1902.*

Ce procédé constitue la méthode d'identification habituelle pour les bacilles typhiques et paratyphiques, pour le bacille de la peste, pour le vibrion du choléra, etc. Weinberg et Séguin (1) ont utilisé fréquemment cette épreuve pour l'identification des microbes anaérobies isolés des plaies.

Le phénomène de l'agglutination n'est pas absolument spécifique; des microbes apparentés sont aussi influencés par des doses relativement élevées d'agglutinine. On a tenté d'expliquer ce fait en admettant chez ces microbes, à côté des antigènes absolument spécifiques, quelques groupements moléculaires (récepteurs) communs.

Quand on inocule de ces microbes aux animaux, il se forme outre l'agglutinine spécifique, une agglutinine commune. Cette dernière, appelée aussi co-agglutinine, se présente en plus ou moins grande quantité dans le sérum, suivant le degré de parenté des microbes. La quantité dépend aussi du genre d'animal injecté. Ainsi, par exemple, en injectant la même culture à deux animaux d'espèce différente, on peut obtenir chez l'un un sérum, presque complètement spécifique, chez l'autre un sérum assez riche en coagglutinines.

On peut toutefois obtenir une agglutinine complètement spécifique. Dans ce but, on ajoute au sérum les différents microbes, dont il contient des co-agglutinines. Celles-ci se fixent sur ces microbes, tandis que l'agglutinine spécifique reste libre. On centrifuge pour éloigner les microbes agglutinés.

Les microbes peuvent fixer beaucoup plus d'agglutinine qu'il ne faut pour être agglutinés. Cette quantité dépend :

1° de la quantité d'agglutinine employée et de son avidité, 2° de l'espèce des cultures.

---

(1) *Weinberg et Séguin*. La gangrène gazeuse. Masson. 1918.

Cette question a été récemment étudiée dans notre laboratoire (1) et nous avons pu constater que les microbes agglutinés le plus facilement, fixent le plus d'agglutinine.

Le chauffage à 56° ne détruit ni ne modifie les agglutinines dans leur activité. Mais, après un certain temps de conservation, le sérum perd de sa valeur et on peut remarquer que les dilutions concentrées 1/10, 1/25 et parfois 1/50 ne produisent plus d'agglutination.

Ce phénomène découvert par Eisenberg et Volk (2), doit être attribué à l'obstacle de quelque substance en rapport avec l'agglutinine. Comme dans la théorie d'Ehrlich relative aux toxoïdes, on est porté à attribuer ce fait à un changement partiel de l'agglutinine en agglutinoïde, substance plus avide que la première et dont le groupement agglutinophore est détruit. Un tel changement peut aussi se produire dans le sérum en le chauffant au-dessus de 65°, ou en y ajoutant des sels, des acides, des alcalis, du formol, etc.

Pour identifier les microbes, on peut encore se servir d'autres méthodes biologiques et notamment de la réaction de la déviation de l'alexine, de l'essai de la congglutination et de l'épreuve de l'anaphylaxie.

Nous parlerons de celles-ci dans la suite.

**Réaction de Widal.** — Comme nous l'avons déjà signalé, on peut rechercher les agglutinines spécifiques dans le sérum des personnes malades ou convalescentes pour établir le diagnostic.

On doit employer alors des cultures connues qui se laissent facilement agglutiner (d'ordinaire une culture dans bouillon de 12 à 24 heures). On peut se servir encore avec avantage de l'émulsion d'une culture sur gélose dans

---

(1) *Michiels*. *Centralbl. für Bakt.* Bd. 65 1912.

(2) *Eisenberg et Volk*. *Zeitschr. für Hygiene*, Bd. XL.

l'eau physiologique. On centrifugera convenablement cette émulsion, pour éloigner les masses qui ne sont pas bien émulsionnées.

On trouve des agglutinines chez les malades en cas de fièvre typhoïde ou paratyphoïde, de fièvre de Malte, dans les septicémies, souvent aussi dans les cas de dysenterie, etc. Ceux qui sont atteints de choléra n'ont, d'après des recherches personnelles, pas ou fort peu d'agglutinines dans le sang.

La réaction de Widal peut se faire de différentes manières. Une toute petite quantité de sang peut suffire. D'ordinaire on tâche de se procurer  $1/2 \text{ cm}^3$  de sérum ( $2 \text{ cm}^3$  de sang par ponction d'une veine). Le sérum est dilué au  $1/10$  et on porte dans des tubes des quantités décroissantes, comme le montre le tableau ci-dessous.

NUMÉROS DES TUBES	1	2	3	4	5	6	7
Quantité de sérum dilué à $1/10$ . . . . .	0,4	0,2	0,1	0,05	0	0,1	0
Quantité de culture . .	0,5	$\text{cm}^3$ culture typhique				0,5	cult. P. T. B.
Quantité d'eau physiologique . . . . .	0,1	0,3	0,4	0,45	0,5	0,4	0,5

On ajoute alors dans les cinq premiers tubes  $0,5 \text{ cm}^3$  de l'émulsion de bacilles typhiques, dans les deux derniers  $0,5 \text{ cm}^3$  de bacilles paratyphiques B, et on ajoute partout de l'eau physiologique jusqu'à avoir  $1 \text{ cm}^3$  de liquide dans chaque tube. On fait d'ordinaire la réaction avec ces deux espèces de microbes, typhique et parathyphique B, parce que les maladies qu'ils occasionnent, sont cliniquement peu ou pas à distinguer.



On obtient le résultat de la réaction après deux heures d'étuve. Elle est positive, quand l'agglutination se produit encore avec  $1/50 \text{ cm}^3$  de sérum c'est-à-dire jusque dans le second tube du tableau ci-dessus.

Si l'on obtient un résultat positif avec  $1/25 \text{ cm}^3$  seulement (1<sup>er</sup> tube) on refait la réaction après quelques jours, et si alors la réaction devient positive avec une dilution plus forte ( $1/40$  par exemple), on peut encore conclure à un résultat positif.

Un tel résultat n'indique toutefois pas toujours qu'il s'agit d'un cas de fièvre typhoïde, car il se peut très bien que le patient ait eu auparavant une fièvre typhoïde, ou une infection paratyphique, voire une intoxication alimentaire ou encore qu'il soit atteint d'une inflammation des voies biliaires (colibacilles) ou d'une péritonite tuberculeuse. Dans ces cas, on peut obtenir aussi une réaction de Widal faiblement positive sans qu'il y ait infection typhique. Notons aussi que l'on doit tenir compte de l'éventualité d'une vaccination antérieure : la présence d'agglutinines dans le sérum des personnes vaccinées ne permet aucune conclusion utile au diagnostic, bien entendu quand la nature de l'agglutinine trouvée correspond au vaccin injecté. Il est cependant possible d'établir par la réaction de Widal le diagnostic de la fièvre typhoïde chez les vaccinés.

A cet effet, on dose exactement à quelques jours d'intervalle la teneur de leur sérum en agglutinines spécifiques. Si l'on constate que celles-ci augmentent au cours d'une affection suspecte, on dira que le Widal est positif et on posera le diagnostic de fièvre typhoïde. En effet, cette nouvelle production d'agglutinine implique une nouvelle infection et ne peut pas provenir de la vaccination pratiquée depuis des mois et des années. Il est toutefois à remarquer que la teneur d'un sérum en agglutinines peut aussi augmenter un peu sous l'influence d'autres infections. L'inverse peut se produire également. (rougeole, grippe).

Les recherches de Bieling (1) relatives à de semblables productions d'agglutinines sont très démonstratives.

Des lapins injectés avec la bacille Shiga-Kruse, subissent, à un moment où leur sérum a perdu ses agglutinines anti-dysentériques, une nouvelle injection, cette fois-ci avec le bacille typhique.

Comme il est à prévoir, leur sérum devient agglutinant vis-à-vis du bacille typhique, et chose étrange, il le devient également vis-à-vis du bacille de Shiga-Kruse,

Bieling a remarqué que, à la suite de cette seconde injection, l'agglutinine, vis-à-vis du premier antigène, réapparaît d'emblée (réaction anamnésique) tandis que celle du nouvel antigène n'apparaît qu'après plusieurs jours d'incubation.

À côté des agglutinines le sérum possède encore, comme nous l'avons vu, des coagglutinines pour les bactéries apparentées. Mais la quantité en est tellement minime, qu'on parvient facilement, en diluant le sérum d'une manière suffisante, à caractériser le genre d'infection.

Quand un malade est infecté en même temps par des microbes apparentés — typhique et paratyphique par exemple — on peut obtenir une réaction positive pour typhus soit, à 1/200 et pour paratyphus à 1/100. On peut alors se demander si l'agglutination des bacilles paratyphiques n'est pas due à la présence de co-agglutinines.

Pour éclaircir ce point, on tâchera de priver le sérum agglutinant de toute agglutinine en y ajoutant des cultures typhiques. Ce sera impossible du moment que l'agglutination des bacilles paratyphiques est produite par une agglutinine spécifique et non par une coagglutinine, c'est-à-dire si la maladie est due à une infection de bacilles typhiques et paratyphiques. Dans ce cas pour éliminer

---

(1) *Bieling. Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1919.

l'agglutinine paratyphique, on doit ajouter la culture de bacilles typhiques et paratyphiques.

Enfin, pour terminer cette question, nous ferons encore remarquer que la présence d'agglutinines dans le sérum, n'indique pas nécessairement que l'espèce de microbes agglutinée est l'agent infectieux de la maladie envisagée. En effet, il peut se faire que les microbes en question soient simplement intervenus dans la genèse de l'une ou de l'autre complication sans jouer aucun rôle dans la maladie même. Comme telles nous avons les infections streptococciques dans la scarlatine, les infections paratyphiques dans la peste porcine, etc. La réaction de Weil-Felix (1) dans le typhus exanthématique, c'est-à-dire l'agglutination positive de certaines souches de proteus par le sérum de ces malades, est également à mettre sur le compte d'infections associées ou sur le renforcement des agglutinines normales, dirigées contre certaines races de proteus, renforcement opéré sous l'influence du virus du typhus exanthématique.

## B. Les Hémo-Agglutinines.

A vrai dire, des agglutinines peuvent être obtenues pour beaucoup d'espèces de cellules; mais en réalité elles n'ont guère été étudiées que pour autant qu'elles agissent sur les éléments figurés du sang et notamment sur les globules rouges.

A ce sujet, on peut distinguer les hétéro-agglutinines, les auto-agglutinines et les iso-agglutinines.

**Hétéro-Agglutinines.** — Quand on injecte à un animal des globules rouges provenant d'un animal d'espèce différente, il se produit chez l'animal injecté, comme nous le verrons dans la suite, une substance nouvelle apte à opérer la dissolution des globules inoculés.

---

(1) *Braun*. Berliner klin. Wochenschr. 1918.

*Möllers et Wolf*. Deutsche med. Wochenschr. 1919.

Si on expérimente dans des conditions telles que l'immun-sérum en question ne puisse opérer la dissolution des globules rouges (sérum chauffé à 56° durant une demi-heure ou inactivé par conservation prolongée) on constate que les globules ajoutés au sérum subissent le phénomène de l'agglutination et que tassés en masses ils se sédimentent rapidement au fond du tube. Ce phénomène est spécifique en ce sens que le sérum du lapin injecté avec des globules de mouton n'exerce aux fortes dilutions cette action que sur les globules de mouton.

Tout sérum contient habituellement un peu d'agglutinine pour les globules provenant d'un animal d'une autre espèce ; le sérum de l'animal inoculé en contient une grande quantité si bien que des doses très minimes de ce sérum suffisent pour agglutiner spécialement les globules en question.

Qu'il s'agisse d'agglutinines naturelles ou d'agglutinines produites par vaccination, pourvu qu'elles proviennent d'un animal d'une autre espèce, il s'agit toujours d'hétéro-agglutinines. On a peu utilisé leurs propriétés, étant donné que les renseignements qu'elles peuvent donner, sont fournis avec plus de netteté par le phénomène de l'hémolyse.

**Auto-Agglutinines.** — Exceptionnellement le sang peut contenir des agglutinines pour ses propres globules. Il s'agit dans ce cas d'auto-agglutinines. De semblables agglutinines ont été constatées d'une façon relativement constante chez les malades atteints de la maladie du sommeil. Dutton et Tod (1), Martin et Lebœuf (2), ont attribué à ce phénomène une certaine valeur dans le

---

(1) *Dutton et Tod*. Mem. of the Liverpool School of Trop. medicine 1905.

(2) *Martin et Lebœuf, Roubaud*. Rapport de la mission d'études de la maladie du sommeil au Congo Français 1906 et 1908.

diagnostic de la trypanosomiase. D'après Yorke (1) cette auto-agglutination ne se ferait que pour autant que l'examen du sang se pratique à basse température ; à 37° elle ferait défaut.

Quoi qu'il en soit, de l'avis de nos médecins coloniaux, le phénomène, tout en étant très fréquent chez les trypanosomiés, n'est cependant pas spécifique pour l'affection envisagée.

Arrivons-en maintenant aux iso-agglutinines. Leur étude présente une réelle importance dans la question de la transfusion sanguine.

**Iso-Agglutinines.** — Depuis que la transfusion se pratique d'homme à homme, il arrive encore dans quelques cas, plutôt rares, malgré une technique parfaite, des accidents extrêmement graves avec mort consécutive.

Ces accidents ont suscité de nombreuses recherches et les publications de Moss (2), un savant américain, nous en ont fourni l'explication. Ces accidents sont produits par l'agglutination in vivo des globules transfusés, agglutination qui peut entraîner des lésions thromboplastiques tels que infarctus et embolies dans les organes essentiels à la vie.

En examinant le sang d'un grand nombre de personnes, Moss a pu établir qu'il existe ou mieux qu'il peut exister d'un individu à un autre des différences très évidentes au point de vue des réactions réciproques d'agglutination des globules rouges.

Un exemple rendra ce fait plus clair.

Supposons que l'on prélève à quatre individus quelques centimètres cubes de sang. Le sérum exprimé par coagulation est recueilli dans des tubes et le caillot est légèrement secoué pour en libérer une certaine quantité de

---

(1) Yorke. *Annals of Tropical medicine and Parasitology* vol. IV.

(2) Moss. *Studies on isoagglutinins and isohemolysins*. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. vol. 21. 1910.

globules rouges. Ces derniers sont versés dans des tubes à centrifuger et après addition d'eau physiologique, centrifugés pour obtenir un dépôt exclusivement constitué de globules.

Si nous mettons maintenant dans 4 petits tubes à essai 0,2 centimètre cube de sérum de l'individu I et 0,3 centimètre cube cube d'eau physiologique et si nous ajoutons au premier tube 1 goutte des globules centrifugés de l'individu I, au second 1 goutte de globules de l'individu II et au troisième et au quatrième 1 goutte respectivement des individus III et IV ; et si nous répétons les mêmes essais avec les sérums des trois autres individus, nous constaterons après quelques minutes de contact soit à la température ordinaire soit à la température de l'étuve, que dans quelques tubes les globules rouges ont subi l'agglutination et qu'au lieu d'avoir conservé dans l'émulsion un aspect homogène, ils se sont accolés pour former des masses parfaitement visibles à l'œil nu et qui finalement se sédimentent pour aller constituer une masse adhérente.

D'abord, il est à remarquer que cette agglutination ne survient pour ainsi dire jamais quand dans le mélange en question les globules et le sérum proviennent du même individu. Elle ne se produit que dans certains cas où les globules et le sérum ne sont pas de la même personne. A ce point de vue, les résultats les plus divers peuvent être obtenus : ainsi il peut arriver que le sérum de l'individu I agglutine les hématies de l'individu II sans exercer d'action agglutinante sur les globules d'un autre que nous désignons, par exemple, par le n° III ; il peut se présenter encore que les sérums de I et II, l'un et l'autre agglutinants pour les globules n°s III n'exercent pas la même action sur les hématies du n° IV.

Comme les combinaisons que l'on est à même de réaliser par le mélange des sangs d'un très grand nombre de personnes sont extrêmement nombreuses, on comprend jus-



qu'à quel point il est difficile à trouver les lois qui règlent ces agglutinations.

Moss est toutefois arrivé à résoudre ce problème. Après avoir examiné le sang de plusieurs milliers d'individus, il put constater que vraisemblablement tous les individus de l'espèce humaine peuvent être répartis en quatre groupements sanguins distincts par leurs réactions réciproques d'agglutination.

Ce petit tableau, dû à Moss, nous permet de préciser les particularités de ces quatre groupements.

	SÉRUMS			
	I	II	III	IV
Globules rouges I .	o	+	+	+
Globules rouges II .	o	o	+	+
Globules rouges III .	o	+	o	+
Globules rouges IV .	o	o	o	o

Les individus du groupe I ont un sérum qui n'agglutine les globules rouges d'aucun autre groupe (totalement dépourvu d'isoagglutinines) mais dont les globules rouges sont agglutinés par les sérums de tous les autres groupements.

Les personnes du groupe IV ont des globules qui ne se laissent agglutiner par aucun sérum, pas même par leur propre sérum qui est cependant très agglutinant puisqu'il produit cette réaction sur les globules de tous les autres groupements.

Entre ces deux extrêmes se placent les groupements II et III dont les particularités sont renseignées dans le tableau ci-dessus.

Chose intéressante, les caractères de ces iso-agglutinines sont immuables pour une personne donnée et sont transmis par voie d'hérédité, c'est-à-dire qu'une personne dont les particularités du sang, la font classer dans le groupe I, par exemple, fera partie de ce groupement toute sa vie et que ses enfants, s'il s'agit d'une femme, appartiendront également à ce groupe.

Il est également intéressant de faire remarquer qu'il n'existe pas d'intermédiaires entre ces 4 groupements : lorsque l'agglutination ne se produit pas en quelques minutes (au maximum 5 minutes pour la température de l'étuve) elle ne se produira pas. En d'autres mots entre deux sangs on peut avoir compatibilité ou incompatibilité, et ces deux cas sont exclusifs ; ils n'admettent pas d'intermédiaires pour une tolérance réciproque relative.

Comme le tableau ci-dessus permet de le constater, il n'est pas nécessaire d'examiner l'action des quatre groupes de sérums sur une variété donnée de globules pour préciser le groupement sanguin de l'individu qui les a fournis : il suffit, en effet, d'examiner l'influence exercée sur eux par les sérums II et III ; les résultats ainsi obtenus fournissent les éléments de la formule d'agglutination qu'il faut connaître pour établir le groupe.

Il est évident que pour faire ces déterminations, il faut les sérums II et III types. Pour se les procurer il faut de nombreuses recherches, mais avec un peu de patience et un peu de persévérance on doit y arriver.

Mais pour établir la compatibilité ou l'incompatibilité de deux sangs pour une transfusion, il n'est précisément pas nécessaire de déterminer le groupe sanguin du donneur et du récepteur ; les recherches peuvent être notablement simplifiées et on peut se contenter, comme nous le verrons dans la suite, d'étudier l'action du sérum du récepteur sur les globules du donneur.

D'après les statistiques de Moss, les individus se répar-

tissent quant aux groupes sanguins dans les proportions suivantes :

5 %	au groupe I
40 %	au groupe II
10 %	au groupe III
45 %	au groupe IV.

Comme je l'ai déjà mentionné, les accidents survenant au cours de la transfusion, proviennent de l'agglutination des globules rouges, ce qui peut amener consécutivement des troubles dans la circulation des organes. Pour qu'il ne se produise aucune agglutination ni des globules du donneur ni des globules du récepteur, il faut que le donneur et le récepteur appartiennent au même groupe. Cette circonstance restreint considérablement le choix des donneurs surtout lorsque le malade ou le blessé devant subir la transfusion appartient aux groupes I ou III, lesquels ont proportionnellement aux autres un nombre relativement restreint de représentants.

Heureusement la pratique a démontré que seule était à craindre, dans la pratique de la transfusion, l'agglutination des globules du donneur par le sérum du récepteur ; l'agglutination inverse ne provoquant jamais d'accidents.

Ce fait en apparence étrange s'explique si l'on admet que le sang du donneur subit dans l'organisme du récepteur une dilution telle que son activité agglutinante devienne négligeable. Il est possible aussi que les accidents ne sont pas exclusivement sous la dépendance des phénomènes d'agglutination et qu'ils résultent aussi en partie de l'action toxique des substances étrangères mises en liberté par l'action du sérum. Mais quand les substances ainsi libérées proviennent des globules du récepteur, elles ne sont pas, pour l'organisme ayant subi la transfusion, des substances étrangères et ne peuvent en conséquence produire de troubles.

C'est donc exclusivement le sérum du récepteur que l'on doit envisager dans la pratique de la transfusion. Pour établir qu'un sujet convient comme donneur, il suffit de vérifier si ses globules ne sont pas agglutinés par le sérum de celui qui doit subir la transfusion.

Tout le monde ne possédant pas de centrifuge pour laver les globules, on peut à la rigueur ajouter au sérum additionné à partie égale d'une solution de citrate de soude à 3 %, une goutte du sang du donneur comme tel : grâce au citrate, le sang ainsi ajouté ne subit pas la coagulation et l'on peut surveiller l'agglutination comme si l'on avait ajouté au sérum des globules lavés. En effet, la petite quantité de sérum du donneur ajoutée au sérum du récepteur examiné, en même temps que les globules, n'empêche pas l'agglutination de se produire.

Cette recherche peut se faire en faisant le mélange en question dans des petits tubes à réaction ( $0,2\text{ cm}^3$  de sérum du récepteur +  $0,2\text{ cm}^3$  d'eau citratée à 3 % + 1 goutte de sang du donneur ou  $0,2\text{ cm}^3$  de sérum du récepteur +  $0,4\text{ cm}^3$  d'eau physiologique + 1 goutte de globules du donneur centrifugés et lavés à l'eau physiologique) ou en mélangeant sur une lamelle de verre une ou deux gouttes de sérum citraté du récepteur avec une goutte de sang du donneur (on doit assurer l'homogénéité de la préparation sur la lamelle en mélangeant le sang et le sérum avec une petite baguette en verre).

J'ai déjà mentionné ce qui se produit dans les tubes à réaction sous l'influence de l'existence éventuelle dans le sérum d'isoagglutinines. Quand l'agglutination se produit sur la lamelle, la préparation, au lieu de rester homogène, prend au bout de quelques minutes l'aspect d'un peu d'eau tenant en suspension des flocons rouge-bruns.

Étant donné que l'activité du sérum du récepteur est seule à considérer dans la genèse des accidents, il en résulte que le choix des donneurs en est considérablement facilité.

1° Les individus du premier groupe (dont le sérum n'agglutine aucune espèce de globules) peuvent subir la transfusion avec le sang de n'importe quelle personne, ce sont les récepteurs universels; ils ont 100 % de donneurs.

2° Les représentants du 4<sup>ème</sup> groupe, dont les globules ne sont agglutinés par aucun sérum, peuvent être employés comme donneurs dans toutes les transfusions; ce sont les donneurs universels; ils ne peuvent subir la transfusion qu'avec le sang des individus de leur groupe. On ne trouve donc pour eux qu'approximativement 45 % de donneurs appropriés.

3° Les individus du second groupe peuvent subir la transfusion avec le sang des personnes du second et du quatrième groupe; ils ont donc environ 85 % de donneurs dont le sang est parfaitement compatible avec le leur.

4° Enfin les intéressés du groupe III peuvent recevoir sans accident le sang des individus des groupes III et IV; ils ont donc environ 55 % de donneurs appropriés.

On peut simplifier ces quatre données comme suit :

1° Les personnes du premier groupe peuvent recevoir tous les sangs.

2° Les individus des autres groupements peuvent subir la transfusion avec du sang de leur propre groupe et avec du sang du groupe IV.

Il est évident que outre les considérations exposées ci-dessus, le donneur doit être indemne de toute affection contagieuse soit aiguë, soit chronique. Dans le but de se mettre à l'abri de la contagion de syphilis, tout donneur doit être examiné dans les hôpitaux au point de vue de la réaction de Wassermann.

Reste à dire maintenant encore quelques mots au sujet de la survie des globules ainsi transfusés.

Bien des expérimentateurs se sont efforcés de résoudre le problème en effectuant des numérations successives chez le récepteur transfusé avec une quantité connue de

sang. Mais ces résultats quoique relativement concordants, puisqu'ils assignent tous une survie d'une vingtaine de jours aux globules rouges, sont passibles d'une objection : l'absence de détermination concomitante de la masse sanguine, ce qui ne laisse qu'une valeur toute relative aux chiffres trouvés.

Askby (1) a examiné la question avec une méthode différente, basée sur l'identification des hématies par les sérums agglutinants.

Il est, en effet, possible dans un mélange de globules appartenant à différents groupes, de séparer approximativement ces diverses hématies au moyen d'un sérum humain qui agglutine celles d'un groupe laissant les autres inagglutinées.

Les recherches de cet auteur montrent que lorsqu'une personne a subi la transfusion avec du sang d'un autre groupe que le sien (par exemple un récepteur du groupe II recevant du sang du groupe IV), les échantillons de son sang mis en présence d'un sérum qui agglutine ses propres globules rouges sans influencer les hématies transfusées, laissent voir qu'il y a une grande proportion de globules non agglutinés qui ne sont autres que les globules rouges transfusés. Cet essai ne donne une agglutination totale que 25 à 30 jours après la transfusion (à ce moment, élimination ou destruction complète de tous les globules IV). D'où il résulte que la survie des globules rouges transfusés peut atteindre une trentaine de jours et se rapproche donc sensiblement de la durée moyenne de vie des globules rouges dans les conditions habituelles.

Cette question a été examinée par Sachs (2) qui, en se basant sur les différences que présentent les globules rouges fœtaux et les globules rouges adultes à l'action de

---

(1) Askby. *Journal of experim. med.* New-York 1919.

(2) Sachs. *Centralbl. für Bakt.* vol. 34, 1903.



certaines hémotoxines a démontré que leur durée de vie est de 3 à 4 semaines. (Les globules rouges fœtaux aviaires sont réfractaires à l'action de l'anachnolysine alors que ces globules adultes subissent la dissolution; les globules fœtaux bovins sont dissous par le venin de serpent alors que ces globules adultes sont réfractaires).

---

## CHAPITRE V.

### LES PRÉCIPITINES.

#### Sommaire du chapitre V.

##### A. Précipitines microbiennes.

Considérations générales.

Applications.

1° Recherche des précipitines.

2° Recherche de l'antigène.

Précipito-réaction de Vincent et Bellot.

Thermo-précipito-réaction d'Ascoli.

##### B. Précipitines pour les substances albumineuses d'origine animale.

1° Préparation des précipitines.

2° Dosage des précipitines.

3° Mode d'action.

4° Applications à la médecine légale.

a) Identification du sang,

b) Identification de la viande.

Les précipitines sont des anticorps spéciaux, qui se forment dans le sérum des animaux injectés avec des substances albuminoïdes étrangères (d'origine animale ou végétale) et qui produisent l'insolubilisation de ces dernières.

Elles furent découvertes en 1897 par Kraus (1). Ce dernier constata que certains sérums anti-infectieux, provenant d'animaux injectés avec des cultures, jouissent de la propriété de produire dans les filtrats de ces cultures une précipitation.

---

(1) *Kraus. Handbuch der pathog. Mikroorganismen.*

Peu de temps après la publication du travail de Kraus, Tschistovitch (1) et Bordet (2) démontrèrent qu'à la suite d'injections de substances albumineuses d'origine animale, il se produit aussi des précipitines plus ou moins actives. Les recherches de ce dernier auteur sont à considérer en quelque sorte comme la base de la méthode actuelle d'identification du sang. En effet, les précipitines actives vis-à-vis du lait, se montrent spécifiques au point que la précipitine pour le lait de vache est sans aucune activité sur le lait d'un autre animal, ainsi qu'il résulte des recherches de Bordet et de Fisch (3). Wassermann et Schütze (4), par leurs expériences relatives au même sujet ont décrit aussi cette méthode d'identification.

Pour simplifier notre exposé, nous allons décrire séparément les précipitines microbiennes et les précipitines des substances albumineuses animales. Il est entendu que nous ne voulons par là nullement différencier ces deux précipitines, la distinction que nous admettons ici dans un but didactique, ne portant pas sur cet anticorps mais bien sur l'antigène sur lequel il agit.

### A. Précipitines microbiennes.

**Considérations générales.** — Elles ont été découvertes par Kraus comme nous l'avons indiqué au début de ce chapitre.

Pour les préparer, on peut injecter aux animaux, soit des cultures en bouillon ou sur gélose, soit des extraits. Les animaux de petite taille fournissent généralement après quelques injections un sérum actif. Chez les grands

---

(1) *Tschistovitch*. Ann. Pasteur. 1899 T. XIII.

(2) *Bordet*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1900.

(3) *Fisch*. Studies on lactoserum and other cell-sera. Courier of med. St-Louis 1900.

(4) *Wassermann et Schütze*. Deutsche med. Wochenschr. 1900.

animaux par contre, tels que le cheval, la chèvre, etc., il faut le plus souvent de nombreuses inoculations pour arriver à ce résultat.

Quand on ajoute au sérum de la substance précipitable soit des filtrats de vieilles cultures soit des extraits, il se produit plus ou moins rapidement dans le mélange indiqué un trouble caractéristique. Ultérieurement les substances insolubilisées se sédimentent.

Cette réaction est spécifique en ce sens que le précipité ne se produit dans le mélange que lorsque le sérum et le filtrat se correspondent, en d'autres mots quand on ajoute de l'extrait typhique à du sérum antityphique; l'ajoute d'extraits colibacillaires ou autres dans ce cas ne provoquant aucune précipitation. Il en résulte que le phénomène peut être utilisé à la rigueur pour identifier les cultures au même titre que l'agglutination.

Le dosage de ces précipitines se fait d'après l'une des deux méthodes utilisées pour le dosage des anti-sérums. La méthode d'Uhlenhuth qui est de loin la plus exacte, est pour ainsi dire la seule employée.

Les précipitines ne sont pas thermolabiles; elles ne sont pas détruites par le chauffage à 56° durant une demi-heure. A 60 degrés elles deviennent toutefois inactives tout en conservant leur propriété de se fixer ou de s'unir avec la substance précipitable. On appelle les précipitines ainsi altérées du nom de précipitoïdes.

Patlauf (1), Kraus (2) et d'autres savants considèrent les précipitines et les agglutinines comme un seul et même anticorps. Les différences qui existent apparemment entre elles proviennent de la nature de l'antigène utilisé dans les deux essais. On peut débarrasser complètement un sérum agglutinant de ses anticorps en y ajoutant des doses suffisantes d'extraits de cultures. Il est évident que l'ab-

---

(1) *Patlauf*, Deutsche med. Wochenschrift 1903 n. 50.

(2) *Kraus und Joachim*, Centralbl. für Bakt. Bd. 36. 1904.

sorption des agglutinines n'est possible que pour autant que le sérum et l'extrait correspondent.

Il arrive quelquefois qu'un sérum est agglutinant, sans qu'il renferme une trace de précipitines. Les auteurs précités s'efforcent d'expliquer ce fait complètement contradictoire à leur théorie en alléguant qu'il faut de plus fortes doses d'anticorps pour obtenir une précipitation qu'il n'en faut pour agglutiner des microbes.

Cette explication nous paraît tout à fait insuffisante et nous sommes de l'avis de Pick (1) Gaechtgens (2) et d'autres, qui pensent que ces deux anticorps sont tout à fait distincts l'un de l'autre.

Comme preuves à l'appui de cette conception nous disons : 1°) que les précipitines apparaissent généralement d'une manière plus précoce dans le sérum des animaux injectés que les agglutinines.

2°) que les agglutinines subissent moins d'altération sous l'influence du chauffage que les anticorps précipitants (3).

3°) Qu'un sérum peut être riche en agglutinines sans renfermer des précipitines.

**Applications.** — Les réactions produites par celles-ci étant spécifiques, on peut donc utiliser ce phénomène dans un double but soit pour rechercher les anticorps en question, soit pour décéler ou identifier un antigène.

1° *La recherche des précipitines.* Dans ce cas, on utilise un extrait de nature connue et l'on vérifie si le sérum examiné est à même d'y produire un précipité.

D'après Ficker (4) le sérum des typhiques renferme des précipitines dont la recherche peut être utilisée avanta-

---

(1) Pick. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. und Path. Bd. 1. 1902.

(2) Gaechtgens. Centralbl. für Bakt. Bd. 48-1908. Zeitschr. für Immunitäts f. Bd. 4. H. 5. 1910.

(3) Kraus et v. Pirquet. Centralbl. f. Bakt. Bd. 32-1902.

(4) Ficker. Berl. klin. Wochenschr. 1919, n° 45.

geusement pour établir le diagnostic. Cette réaction est toutefois beaucoup moins employée que l'essai de Widal.

La recherche des précipitines se fait assez fréquemment dans les cas de morve. Toutefois, pour pouvoir se fier aux résultats obtenus, il faut que l'épreuve soit très nette et que l'anneau qui se forme entre la couche de sérum et celle de la substance précipitable apparaisse rapidement (1). D'après Koneff (2), pour que la précipito-réaction soit valable comme procédé de diagnostic, il est nécessaire que le sérum ait été prélevé avant que les animaux n'aient subi l'épreuve de la malléine.

2° *La recherche de l'antigène.* — Les précipitines cholériques ne sont actives que avec les extraits de vibrions de Koch; avec les autres, elles ne produisent aucun précipité.

Cette réaction est fort sensible et il suffit que le liquide examiné renferme une trace de l'antigène correspondant à la précipitine pour qu'il se produise un trouble caractéristique dans le mélange (liquide + précipitine).

A raison de cette grande sensibilité, la réaction peut être utilisée pour déceler des traces de l'un ou l'autre antigène. On s'en sert dans ce but dans la réaction de Vincent et Bellot (3) pour la méningite cérébro-spinale, dans celle d'Ascoli (4) pour le charbon bactérien, dans celle de Hecht (5) pour le charbon symptomatique, etc. (6).

---

(1) *Pfeiffer*. Arch. für wissensch. u. prakt Tierheilkunde 1909.

*Müller*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909. Bd 3.

(2) *Koneff*. Centralbl. f. Bakt. Bd. 55. 1910.

(3) *Vincent et Bellot*. Diagnostic de la méningite cérébro-spinale à méningocoques par la précipito-réaction. Bull. Acad. med. T. LXI, p. 326.

(4) *Ascoli*. C. R. de la Soc. de Biol. 1911.

(5) *Hecht*. Präzipitindiagnose des Rauschbrands, etc. Centralbl. f. Bakt. Bd. 67. 1913.

(6) *Vigano*. Die Thermopräzipitin reaktion der Maltafebers. Centralbl. f. Bakt. Bd. 70. 1913.

*Isabolinsky et Patzewitsch*. Zur Frage über den diagnostischen Wert der



**Précipito-réaction de Vincent et Bellot.** — L'épreuve comporte les essais suivants :

Le premier tube renferme du sérum antiméningococcique 1 à 4 gouttes suivant la variété du sérum (de préférence celui de Wassermann), du liquide rachidien (2 à 3 cm<sup>3</sup>) clarifié par sédimentation ou par centrifugation.

Le second tube renferme la même quantité de liquide rachidien additionné de sérum normal (1 à 4 gouttes).

Enfin dans le troisième tube on verse du liquide rachidien sans aucune addition.

Ces trois petits tubes bien fermés (bouchons) pour prévenir toute évaporation sont placés durant 10 à 12 heures à 37°, ou mieux encore à 50° pour prévenir ainsi tout développement microbien.

En effet, il suffirait que durant les diverses manipulations indiquées ci-dessus, on ait introduit des microbes dans l'un ou l'autre tube pour qu'on obtienne, après 10 à 12 heures d'étuve à 37°, un développement plus ou moins abondant qui pourrait simuler un précipité. En plaçant l'essai à 50 degrés, on prévient cette cause d'erreur.

Après 10 à 12 heures de contact, on peut vérifier le résultat de l'épreuve : pour que celle-ci soit valable, il faut qu'il existe un précipité dans le premier tube et que les autres soient restés complètement limpides.

Cette méthode, d'une exécution facile, ne donne toutefois que rarement des résultats bien évidents. Tantôt le précipité est si peu abondant que l'on n'ose pas se prononcer sur la nature du résultat. D'autres fois il existe aussi

---

Präzipitationsreaktion bei der Infektion der Typhus-Coli-Gruppe, besonders bei Fleischvergiftung. Centralbl. f. Bakt. bd. 70. 1913.

*Costa et Fayet.* Sur le précipito-diagnostic de la morve. Action précipitante du sérum des chevaux malléinés. C. R. de la Soc. de Biol. 1911.

*Vannev.* De la réaction précipitante dans le rouget. C. R. de la Soc. de Biol. 1910.

un léger trouble dans les tubes contrôles (1). La méthode (2) basée sur la déviation de l'alexine donne des résultats plus nets.

**La thermoprécipito-réaction.** — Pour exécuter cette réaction il faut un sérum précipitant spécifique et la substance précipitable doit pouvoir subir l'ébullition sans être détruite.

Cette méthode de diagnostic d'abord employée pour le charbon bactérien a été utilisée encore dans la suite pour d'autres maladies. Finzi (3) a récemment contesté la valeur de cette épreuve. D'après notre expérience personnelle, cette réaction fournit des résultats spécifiques quand on l'exécute d'après la technique d'Ascoli.

On prend un morceau de la rate ou d'un autre organe (2 grammes par exemple) de l'animal soupçonné mort du charbon; on le place dans un tube contenant environ cinq fois le volume d'eau physiologique, et on lui fait subir l'ébullition. Après refroidissement, on filtre le liquide d'ébullition à travers une couche d'amiante ou à travers un papier-filtre préalablement mouillé.

On ajoute une petite quantité de ce filtrat (2 centimètres cubes par exemple) à du sérum précipitant. Cette addition se fait de façon à obtenir une bonne superposition des deux liquides (sérum et filtrat). Quand la réaction est positive il se forme presque instantanément au point de contact un anneau blanc formé par la substance précipitée. La

---

(1) *Letulle et Lagane*. A propos de la réaction de précipitation de Vincent, précipitation spontanée après séjour à l'étuve du liquide céphalo-rachidien de méningite cérébro-spinale à méningocoques. C. R. de Soc. de Biol. T. LXVI, p. 758.

*Vincent*. C. R. Soc. de Biol. T. LXVI, p. 759.

(2) *Bruynoghe*. Centralbl f. Bakt. Bd. 60, 1911.

(3) *Finzi*. Centralbl f. Bakt. Bd. 68, 1913.

précipitation tardive se formant après plus de 15 à 20 minutes n'est pas spécifique.

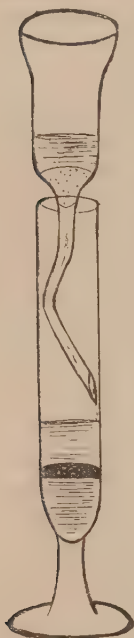


Fig. 2

Il existe dans le commerce un petit appareil (voir figure 2) qui facilite notablement l'exécution de cette épreuve.

On introduit dans le tube le sérum précipitant et le filtrat coule le long de la paroi du tube. Comme contrôle on peut faire les deux essais suivants :

Sérum précipitant + filtrat d'organe normal.

Sérum normal + filtrat de l'organe examiné (charbonneux ?).

Pour les autres affections, rouget du porc, charbon bactérien, etc., la réaction est exécutée d'après la même technique.

### **B. Les précipitines pour les substances albumineuses d'origine animale.**

**Préparation des précipitines.** — Pour préparer les précipitines, on emploie presque exclusivement le lapin. Le cheval, la chèvre et le mouton sont absolument inutilisables. D'après les recherches d'Uhlenhuth<sup>(1)</sup> les poules s'y prêtent également, tandis que les cobayes fournissent toujours une précipitine peu active.

En général, il est à conseiller d'employer pour les injections, des animaux peu apparentés avec ceux qui fournissent l'albumine injectée. Ainsi par exemple, pour obtenir une précipitine pour sérum de pigeon, on n'injectera pas des poules, mais bien des lapins. Il n'en résulte aucunement

---

(1) Uhlenhuth. Handb. der Tech. und Meth. des Immunitätsf. Kraus. et Levaditi. Fischer, Iena.

qu'il soit tout à fait impossible d'obtenir des précipitines chez des animaux apparentés. Comme Uhlenhuth l'a démontré, on peut recourir à ce moyen pour préparer des sérums absolument spécifiques, qui permettent de distinguer des albumines, presque identiques. Ainsi pour obtenir une précipitine permettant de distinguer le sang de lièvre de celui de lapin, on injecte à ce dernier animal du sérum de lièvre. L'antisérum peu actif ainsi obtenu est tout à fait spécifique.

On injecte du sérum, pour obtenir une précipitine qui permettra d'identifier non seulement le sang, mais aussi la nature d'une viande. Il paraît plus raisonnable d'employer à cette fin le jus de la viande. A vrai dire, les lapins supportent fort mal ces injections et meurent le plus souvent. L'injection de sérum fournit d'ailleurs une précipitine suffisamment active pour la viande.

Les inoculations se font par voies intrapéritonéale, sous-cutanée ou intraveineuse. Nous employons toujours cette dernière. Trois ou quatre inoculations de doses assez petites ( $1/2$  à 2 centimètres cubes) suffisent. On commence par la grande dose et tous les quatre à cinq jours on injecte lentement des doses de plus en plus petites.

D'ordinaire huit ou dix jours après la dernière injection, l'animal fournit une précipitine active. On peut facilement s'en rendre compte en examinant quelques centimètres cubes de sang, retirés par ponction de l'oreille.

Il arrive parfois qu'après ces injections, le lapin ne possède pas ou peu de précipitines dans le sang. Aussi est-il à conseiller d'injecter à la fois deux ou même plusieurs animaux.

Il n'est pas rare de voir mourir les lapins à la suite de l'une ou l'autre de ces réinjections. Ces accidents sont vraisemblablement à rapprocher des phénomènes de l'anaphylaxie.

Afin d'éviter de semblables contre-temps dans la prépa-

ration des anti-sérums, Fornet et Müller (1) ont proposé d'administrer tout l'antigène (précipitogène) dès le début de la vaccination, à un moment en somme où l'animal injecté n'est pas encore devenu hypersensible par la production d'anticorps. A cet effet, ils inoculent par voie intrapéritonéale les trois premiers jours consécutivement une forte dose de sérum, soit une vingtaine de  $\text{cm}^3$  en tout pour les trois injections. Les animaux peuvent être saignés une dizaine de jours après la dernière intervention et ils fournissent habituellement une bonne précipitine. Nous avons assez souvent employé cette méthode pour la préparation rapide de précipitines, avec cette différence que nous pratiquons les inoculations successives par voie intraveineuse au lieu d'utiliser la voie intrapéritonéale et que nous nous contentions d'une dose globale de sérum beaucoup moins massive (6 à 8  $\text{cm}^3$ ) que celle préconisée par Fornet et Müller.

Les précipitines ainsi préparées étaient toujours moins actives que celles obtenues par des injections plus espacées. Leur titre était cependant suffisamment élevé pour qu'elles puissent être utilisées dans les recherches d'identification de sang ou de viande.

Une bonne précipitine doit avoir les propriétés suivantes :

- 1° Etre claire et stérile; ne pas devenir opalescente.
- 2° Etre fortement active.
- 3° Etre spécifique.
- 4° Ne plus contenir d'antigène (albumine injectée).

Pour obtenir un sérum clair, on mettra les lapins à la diète absolue pendant les douze à vingt-quatre heures qui précèdent la saignée.

Pour stériliser le sérum, on peut le filtrer à travers un filtre Berkenfeld. Mieux vaut prendre toutes les précautions nécessaires pour saigner le lapin aseptiquement.

---

(1) *Fornet et Müller Zeitschr. für biologische Technik und Methodik.* 1908.



Injection du lapin



Saignée du lapin





**Dosage des précipitines.** — On peut doser l'activité de deux manières :

La méthode de Nuttall et Inchley (1) consiste à ajouter à une quantité déterminée de précipitine une certaine quantité d'antigène. D'après la colonne de précipité, on jugera de l'activité de la précipitine.

Une méthode plus simple et plus employée est celle d'Uhlenhuth (2). On met dans des tubes des doses décroissantes d'antigène, par exemple 1/100, 1/500, 1/1000, 1/10000, 1/20000 cm<sup>3</sup> etc. et partout une même dose de sérum, par exemple 1/10 cm<sup>3</sup> qu'on laisse couler doucement le long de la paroi des tubes. On verra bientôt se former un anneau au niveau du contact des deux liquides.

La plus petite quantité d'antigène qui suffit à produire après quelques minutes le trouble caractéristique, indique le titre de la précipitine. Un sérum très actif doit accuser encore la présence de 1/10000 voire 1/20000 de cm<sup>3</sup> d'antigène.

On voit parfois dans les premiers tubes (contenant le plus d'antigène) se former un précipité bien moins important que dans les autres. Ce phénomène, constaté d'abord par Michaëlis (3) et étudié par après d'une façon plus complète par Demees (4) doit être attribué au fait qu'une quantité trop grande d'antigène peut empêcher la précipitation et même redissoudre le précipité formé. Cette action aussi est spécifique et un précipité formé par le mélange : sérum humain + antisérum spécifique ne peut être redissous qu'en ajoutant du sérum humain, et non par exemple du sérum de cheval.

La détermination de la spécificité se fait en ajoutant à des dose décroissantes d'antigènes de diverses espèces,

---

(1) Nuttall et Inchley. Journ. of hyg. 1904, vol. IV, n° 2.

(2) Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1901, n° 6.

(3) Michaëlis. Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie. 1905. Bd. I.

(4) Demees. La Cellule. T. XXIV, 1907.

0,1 cm<sup>3</sup> de précipitine. Une bonne précipitine ne peut former de trouble qu'avec un seul antigène, sauf à doses élevées. D'ordinaire la précipitine n'est pas absolument spécifique, et divers sérums fournissent dans les premiers tubes un trouble plus ou moins fort, d'après le degré de parenté des divers animaux. Il est à remarquer que le précipité formé par l'action de la précipitine sur l'antigène commun contenu dans le sérum d'animaux apparentés subit également spécifiquement la redissolution par un excès de substances communes. De ceci il résulte qu'une précipitine peut donner parfois une réaction positive, par exemple, avec un 1/1000 de centimètre cube de sérum apparenté et négatif avec 1/100 de centimètre cube de ce même sérum. Dans ce cas, la teneur en substances communes de cette dernière dose est telle que par excès de substance précipitable commune, le précipité ne sera pas formé.

La réaction peut donc servir à prouver la parenté des animaux. Ainsi, une précipitine pour sérum humain forme un trouble important avec du sérum de singe. On a établi de cette manière la parenté de plusieurs animaux, et la réaction a été mise à profit par les partisans de la théorie évolutionniste de Darwin.

Le sérum ne peut plus contenir d'antigène. C'est pour cela qu'on saigne les animaux seulement huit ou dix jours après la dernière injection. Quand la saignée a été faite aseptiquement, on peut conserver le sérum dans des pipettes de Pasteur, sans qu'il se trouble. Un autoprécipitat indique, d'après Merkel (1), la présence d'antigène.

**Mode d'action.** — Comme les termes même l'indiquent, c'est en réalité le sérum neuf qui est précipité par la précipitine.

D'après Rodet (2) cette manière de voir est inexacte

---

(1) *Merkel*. Münch. med. Wochenschr. 1908, n° 18.

(2) *Rodet*. C. R. de la Soc. de Biol. 1906.

et c'est d'après lui le sérum considéré comme précipitant qui fournit surtout la matière du précipité et le sérum neuf qui est précipitant.

Cet auteur base cette conception sur les deux faits suivants :

1° L'importance du précipité dépend avant tout de la quantité de précipitine ajoutée dans le mélange : substance précipitable + précipitine.

2° Il suffit d'ajouter au mélange précité, débarrassé de son précipité par centrifugation et décantation, une nouvelle dose de précipitine pour obtenir un nouveau précipité sensiblement aussi important que le premier.

Nous ne nous rallions nullement à cette explication que nous avons trouvée expérimentalement inexacte.

En effet, l'addition d'une nouvelle dose de précipitine ne reproduit pas indéfiniment un précipité dans le liquide clair du mélange : précipitine + substance précipitable. Dès la 3<sup>me</sup> ou la 4<sup>me</sup> addition, le précipité devient de moins en moins important pour finalement faire complètement défaut dans les essais consécutifs.

La constitution complexe des antisérums fournit l'explication des constatations de Rodet et elle nous permet aussi de comprendre le fait signalé par Linossier et Lemoine (1) qu'il est impossible de réaliser un mélange tel de la précipitine et de la substance précipitable que les deux constituants du précipité albumineux disparaissent du liquide.

En effet, le mélange contient toujours à la fois un excès de précipitine et de substance précipitable, si bien qu'il peut être rendu trouble par une goutte de sérum précipitable ou une goutte de précipitine. Ce n'est en réalité que dans les tubes où le sérum actif est en très grand excès que toute substance précipitable est précipitée et qu'une nouvelle addition de précipitine n'est pas suivie de la formation d'un nouveau précipité.

---

(1) *Linossier et Lemoine*. C. R. de la Soc. de Biol. 1902.

Comme on sait, tout sérum contient des euglobilines, des pseudoglobilines et des sérines faciles à séparer les unes des l'autres par la méthode d'Hofmeister.

Ainsi qu'il résulte des intéressantes recherches de Ide (1) et de ses élèves (2), chacune de ces fractions est pourvue des propriétés de l'antigène, et injectée à l'animal, chacune amène la production de précipitines spécifiques. Il en résulte que l'antisérum obtenu en injectant au lapin par exemple du sérum humain, est en réalité un mélange d'anti-euglobilines, d'anti-pseudoglobilines et d'anti sérines humaines.

Mais comme les diverses précipitines n'existent pas dans l'anti-sérum en question dans la même proportion que les euglobilines, les pseudoglobilines et les sérines dans l'antigène (sérum neuf), il en résulte que le mélange : substance précipitable + précipitine peut être amphotère et contenir en conséquence simultanément à l'état libre de la précipitine et de la substance précipitable.

Un exemple permettra de comprendre.

Supposons que le sérum humain contienne :

3 euglobilines  
3 pseudoglobilines et  
3 sérines

et que l'anti-sérum ait la composition suivante :

12 anti-euglobilines  
5 anti-pseudoglobilines et  
1 anti-sérine.

En faisant un mélange de la substance précipitable et de la précipitine à parties égales, on obtient une précipitation de :

3 euglobilines avec 3 anti-euglobilines  
3 pseudoglobilines avec 3 anti-pseudoglobilines  
1 sérine avec 1 anti-sérine.

Il reste en solution les excédents :

9 anti-euglobilines  
2 anti-pseudoglobilines et  
2 sérines.

---

(1) *Ide*. Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique 1903.

(2) *Leblanc*. La Cellule T. 18. — *Nachtergaele*. La Cellule T. 22. — *Demees*. La Cellule T. 24.

D'où il résulte que toute addition soit de substance précipitable soit d'anti-sérum sera toujours suivie de la production d'un nouveau précipité, dans le premier cas par l'action des anti-euglobulines et des anti-pseudoglobulines sur l'antigène correspondant du sérum neuf, dans la seconde éventualité par réaction entre l'anti-sérine et la sérine.

La même éventualité peut se présenter pour les précipitines microbiennes et vraisemblablement encore pour d'autres anticorps notamment les antitoxines. Car, nous avons tort d'attribuer aux anticorps une constitution simple. Ils sont en réalité un mélange de divers anticorps correspondant aux divers antigènes qui peuvent être contenus dans les substances apparemment simples telles que les toxines et les microbes.

L'absence de concordance dans l'anticorps et l'antigène au point de leur teneur en éléments respectifs, nous permet d'expliquer la réaction amphotère de certains de leurs mélanges et nous permet d'admettre la théorie de la combinaison moléculaire des antigènes et des anticorps.

Quant à la relation qui existe entre les précipitines des anti-sérums et les autres anticorps notamment les substances déviantes de l'alexine dont nous parlerons plus loin, la question est très controversée. Pour les uns, il s'agit de deux anticorps distincts, n'ayant rien de commun; pour les autres il s'agit d'un seul et même anticorps pouvant agir suivant les conditions d'expérimentation comme précipitine et comme substance sensibilisatrice déviant l'alexine.

Dans l'état actuel de nos connaissances, cette question n'est pas résolue. Les essais d'Arlo (1) qui semblaient décisifs en faveur de la théorie de la dualité de ces deux anticorps, ont été récemment contestés. En effet, comme nos essais (2) l'ont établi, les précipitines et les substances

---

(1) *Arlo*. Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la précipitation et la fixation du complément. C. R. Soc. de Biol. 1914.

(2) *Bruynoghe*. Les précipitines et les substances déviantes. Réunion de la Soc. Belge de Biol. 1919.



déviantes ne peuvent pas être isolées les unes des autres par la méthode de séparation indiquée par Arlo et elles se trouvent toutes les deux dans le fragment du sérum insolubilisé par la méthode de Liefmann et Cohn (voir technique de la méthode, dans le chapitre suivant, dans le paragraphe relatif à la séparation de l'alexine).

Pour terminer, nous dirons encore que Lebailly (1) a pu obtenir par la méthode d'absorption, des précipitines ne déviant plus l'alexine. Ses recherches plaident évidemment en faveur de la dualité des anticorps, théorie qui nous paraît aussi la plus plausible.

**Applications à la médecine légale.** — Par sa spécificité, la réaction des précipitines jouit d'une propriété importante. Elle constitue une méthode excellente pour reconnaître la nature des albumines, et, comme l'a démontré Uhlenhuth, une méthode tellement sensible qu'on peut retrouver 1/10000 gr. de matière albuminoïde, alors que la méthode chimique s'arrête à 1/1000 de gr.

Elle obtint sa place dans la médecine légale et on l'employa pour identifier les taches de sang.

Les recherches d'Uhlenhuth, Wassermann et Schütze (2) démontrèrent ensuite qu'une précipitine pour sérum humain produit aussi un trouble avec les extraits des différents organes de l'homme, ce qui peut être dû au fait que les organes contiennent toujours un peu de sang, ou que les molécules d'albumine du sang et des organes ne sont pas assez différenciées. Il est à remarquer néanmoins que Ide et Leblanc (3) ont réussi à obtenir un sérum actif pour les différentes albumines du sérum (euglobuline, pseudoglobuline et sérine).

---

(1) *Lebailly*. Précipitines ne déviant pas le complément. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung* 1912, vol. 15.

(2) *Wassermann et Schütze*. *Deutsche med. Wochenschr.* 1900. n° 30.

(3) *Leblanc*. *La Cellule* 1901. E. XVIII.

*Ide*. *Fortsch. der med.* 1901. Bd. XIX.

Dans la pathologie humaine, on peut utiliser cette réaction pour rechercher des traces d'albumine, par exemple dans l'urine, et encore renseignera-t-elle la nature de l'albumine, de telle sorte que les fraudes deviennent difficiles.

**Identification du sang.** — Pour la recherche légale du sang, on déterminera d'abord si la substance à examiner contient du sang, et ensuite quelle en est l'espèce.

Pour voir s'il y a du sang, on se sert

- a) de l'examen microscopique (présence de globules);
- b) de la réaction de Van Deen.

On ajoute à l'extrait, de la teinture de gaïac et de l'huile de térébentine ou de l'eau oxygénée. Quand le mélange devient bleu, il révèle la présence de sang. On fera toutefois un contrôle, car le mélange peut bleuir en l'absence de sang.

- c) l'examen spectroscopique : présence d'hémoglobine;
- d) la recherche des cristaux d'hémine.

La détermination de la nature d'un sang donné, se fera de la manière suivante : on s'efforce de dissoudre les taches de sang dans un peu d'eau physiologique, soit en y trempant la matière ensanglantée, soit en la râclant.

Pour avoir un liquide clair, on filtre ou plutôt on centrifuge l'extrait. On tâche d'obtenir une solution d'environ 1/1000, ce qu'on peut reconnaître en ajoutant à un peu de liquide une goutte d'acide nitrique dilué à 1/25. Par l'ébullition les matières albuminoïdes se coagulent. Une dilution au 1/1000 forme un trouble peu marqué.

D'une telle solution on met, dans des tubes stérilisés à la flamme, des doses décroissantes (1-1/2-1/4-1/10-1/20 cm<sup>3</sup> etc.) et on ajoute partout 1/10 de cm<sup>3</sup> de précipitine. On prend assez bien de dilutions pour éviter toute erreur. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, un excès d'albumine empêche la précipitation. En outre, les

recherches de Schulz (1) ont établi que les matières colorantes du sang rendent le trouble moins visible et gênent même un peu sa formation.

Il est nécessaire de préparer ensuite différents tubes de contrôle, qui ne peuvent présenter aucun trouble. Ainsi on mettra :

solut. d'un autre sang + antisérum

» » » » seul

extrait de la tache seul

antisérum + eau physiologique.

Pour reconnaître des sérums d'animaux apparentés, on pourra épuiser la précipitine au moyen d'un sérum et voir s'il reste encore actif pour un autre. On a par exemple à distinguer du sang humain de celui de singe. On peut ajouter autant de fois du sérum de singe à un antisérum humain, qu'il en faut pour qu'il ne se forme plus de trouble. Si l'on centrifuge le liquide, on obtiendra encore un trouble avec du sérum humain.

Cette manière d'agir, théoriquement très exacte et délicate, est bien utilisable en pratique. Une méthode intéressante est celle de Uhlenhuth, (2) qui consiste à préparer une précipitine chez des animaux apparentés. Pour distinguer, par exemple, du sang de lièvre de celui de lapin, on injecte du sérum de lièvre à des lapins. La précipitine qui se forme, bien que très peu active, n'agit qu'avec du sérum de lièvre.

On ne pourra évidemment pas employer cette méthode chez des animaux tels que le cheval, l'âne, le mulet et la chèvre et la brebis, lesquels ne forment guère de précipitines.

---

(1) Schulz. Zeitschr. für Untersuch. der Nahrungs und Genussmittel 1906 Bd. IV.

(2) Uhlenhuth. Verhandl. der 77 Versammlung deutscher Naturforscher und ärzte in Meran 1905.

Enfin, disons encore que les iso-agglutinines peuvent être mises à profit jusqu'à un certain point pour déterminer éventuellement la provenance individuelle des taches de sang. Nous nous permettons de renvoyer le lecteur au chapitre précédent pour de plus amples renseignements sur cette question.

**Identification de la viande.** — L'examen de la viande se fait à peu près de la même manière.

On excise un échantillon dans la profondeur de la viande à examiner de façon à être à l'abri des erreurs résultants de l'influence de la chaleur (viande cuite) ou des antiseptiques (viande conservée).

On laisse macérer quelque temps ce morceau finement débité, dans de l'eau physiologique. L'extrait, dilué à environ 1/1000, devra être clair, ce qu'on obtiendra en le centrifugeant ou en le filtrant, à travers un Berkefeld.

On agit comme il a été indiqué plus haut pour le sang et on fait aussi les contrôles nécessaires.

Pour terminer, nous ajouterons encore que d'autres méthodes peuvent être utilisées pour les identifications en question notamment la méthode de la déviation de l'alexine, et l'épreuve de l'anaphylaxie. Nous parlerons de ces méthodes dans les chapitres suivants.

---

## CHAPITRE VI.

# HÉMOLYSINES.

### Sommaire du chapitre VI :

#### Hémolysines.

1. Considérations générales.
2. Préparation des hémolysines.
3. Dosage des hémolysines.

#### Alexine.

1. Propriétés de l'alexine.
2. Constitution de l'alexine.
3. Substitution des éléments.
4. Origine de l'alexine.
5. Substances dites de « Brand ».

#### Cytotoxines.

1. Spermatoxine.
2. Leucotoxine.
3. Hépatolysine et néphrotoxine.

**Considérations générales.** — Les microbes ne sont pas les seuls antigènes capables d'amener la formation d'anticorps. Bordet (1) a démontré que les globules jouissent de la même propriété. L'injection à un lapin de globules de mouton lavés, détermine dans son sérum l'apparition d'anticorps susceptibles de dissoudre les globules tant *in vivo* qu'*in vitro*. Ces anticorps ont nom hémolysines.

Il n'est pas rare de déceler la présence d'anticorps de cet ordre dans le sérum d'animaux neufs, encore qu'en petite quantité. Les injections répétées exaltent considérablement le pouvoir hémolysant du sérum, au point qu'il suffit de doses infinitésimales pour amener la dissolution.

On distingue trois espèces d'hémolysines :

1<sup>o</sup> les *hétérolysines* dont l'activité s'exerce sur les globules d'animaux d'espèce différente;

---

(1) *Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. T. XII.*

2° les *isolysines*, qui dissolvent les globules d'animaux de même espèce. Ehrlich et Morgenroth (1) ont établi leur existence avec certitude. Cette action n'est pas très marquée. En inoculant une chèvre au moyen de fortes quantités de globules d'une autre chèvre, ils ont pu obtenir un sérum, sans action sur les globules de la chèvre injectée, mais doué par contre de pouvoir hémolysant à l'endroit de l'animal qui avait fourni les globules;

3° les *autolysines*, amenant la dissolution des globules de l'animal intéressé. Les cas d'hémoglobinurie paroxystique essentielle ou à frigore semblent devoir leur être attribués. Donath et Landsteiner (2) ont constaté que en mélangeant des globules rouges humains quelconques avec le sérum ou le plasma oxalaté d'un hémoglobinurique, recueilli en dehors des crises, ceux-ci subissent la dissolution à 37° quand le mélange a été préalablement maintenu durant une demi-heure à basse température de 0° à 5°. Il ne se produit aucune hémolyse dans les essais sans refroidissement préalable. Ces auteurs concluent avec raison de ces expériences que pour les autolysines, la sensibilisation ne s'effectue qu'à basse température (à l'encontre des autres hémolysines qui se fixent à 0° et mieux encore à 37°).

Cette explication s'accorde parfaitement avec les constatations cliniques. En effet, ces accès d'hémoglobinurie apparaissent brusquement à la suite de grands refroidissements.

Widal et Rostaine (3) ont donné à ce phénomène une autre explication, que nous ne partageons nullement. A leur avis, tout sérum contient un mélange de lysines et

---

(1) Ehrlich und Morgenroth. B. k. Wochenschr., 1900, n° 21.

(2) Donath et Landsteiner. Münch. m. Wochenschr. 1904 et Centralbl. f. Bakt. 1907, vol. XLV.

(3) Widal et Rostaine. Insuffisance d'anti-sensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. C. R. Soc. de Biol. 18 fevr. 1905.



d'antilyssines dans un état d'équilibre tel que leur action antagoniste soit neutralisée. Sous l'influence du refroidissement, chez ces hémoglobinuriques, l'antisensibilisatrice (antilyssine), plus fragile que la lysine, ne suffirait plus pour maintenir l'équilibre et les lysines amèneraient dans ces conditions la dissolution d'une certaine quantité de globules rouges du malade.

Cette théorie est basée sur la prétendue action des antisensibilisatrices. Widal et Rostaine (1) ont constaté qu'il suffit d'augmenter la teneur du sérum de ces hémoglobinuriques en antisensibilisatrices, ce qu'ils font prétendument en leur injectant de l'antisérum humain (sérum de lapin injecté avec sérum humain) pour prévenir à coup sûr l'accès *a frigore*.

A notre avis, il y a lieu d'expliquer ce résultat tout autrement. L'antisérum n'agit pas comme substance antisensibilisatrice — comme nous le verrons d'ailleurs plus loin, nous n'admettons pas leur existence —, mais comme sensibilisatrice du sérum humain, et comme tel dévie *in vivo* l'alexine. Il en résulte, que l'accès hémoglobinurique ne se produit pas, à cause du défaut de l'alexine. Car, comme nous le verrons à l'instant, les hémolysines — et il n'y a pas de différence à ce sujet entre les auto, iso et hétérolysines — pour être actives, c'est-à-dire pour opérer la dissolution des globules, nécessitent la collaboration de deux substances, l'hémolysine et l'alexine.

Les hémolysines, tant artificielles que naturelles, sont inactivées par le chauffage à 56°.

A vrai dire, elles ne sont pas détruites de ce fait. Il suffit en effet de les additionner de sérum normal frais pour voir apparaître l'hémolyse.

---

(4) Widal et Rostaine. Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. C. R. Soc. de Biol. 1906.

D'où il suit que l'hémolyse s'exerce par l'action combinée 1° d'une hémolysine thermostable, connue encore sous le nom d'ambocepteur, corps intermédiaire ou sensibilisateur, et 2° d'une substance thermolabile contenue dans le sérum normal, comme dans le sérum de l'animal vacciné et appelée alexine ou complément (cytase.)

L'inactivation de certaines hémolysines naturelles (1) n'est possible que grâce à un chauffage modéré, ces substances étant en effet presque aussi labiles que l'alexine.

L'immunisation n'intéresse que la partie thermostable. Elle n'implique aucun accroissement de la quantité d'alexine.

Ce fait justifie l'addition d'une certaine quantité de sérum frais qu'on a coutume de faire lors du dosage des hémolysines. Les fortes dilutions de sérum ne comportent, en effet, qu'une quantité d'alexine insuffisante pour obtenir la dissolution complète. Nous en reparlerons plus loin.

L'hémolysine se combine directement aux globules aussi bien à 0° qu'à 37°. Comme preuve, mélangeons hémolysine et globules à 0°, centrifugeons le produit après un certain temps de contact et débarrassons enfin les globules avec soin de toute hémolysine par des lavages répétés.

Les globules auront fixé l'hémolysine, puisqu'il suffira de leur ajouter du sérum frais pour amener l'hémolyse.

Cette combinaison ne se présente pas toujours pour les hémolysines normales. L'affinité de ces dernières à l'endroit des cellules sensibles est minime et fréquemment insuffisante pour déterminer la fixation à 0°. Aussi la fixation de cette hémolysine sur les cellules ne s'effectue-t-elle guère qu'à la température de 37°. Ehrlich et Sachs (2) ont démontré qu'elle implique souvent même l'association

---

(1) *Saehs*. Handbuch der Techn. und Method. der Immunitätsforsch. Kraus und Levaditi, p. 921.

(2) *Ehrlich und Sachs*. B. k. Wochenschr. 1902, p. 21.

préalable de l'hémolysine normale avec le complément. Nous indiquerons au paragraphe des congglutinines la vraie portée de cette assertion.

Les hémolysines sont spécifiques. Leur action dissolvante s'exerce uniquement sur des globules identiques à ceux qui ont été employés dans la préparation de l'anticorps. Le sérum d'un animal préparé avec des globules de mouton n'est hémolytique à ce point que pour le mouton, et non, par exemple, pour le cheval. Aussi a-t-on parfois tiré parti de cette propriété pour déterminer la nature d'échantillons de sang.

Cette spécificité n'est cependant pas absolue. Le pouvoir hémolytique s'exerce aussi sur les globules d'espèces voisines, dans la mesure de leur parenté et de la puissance de l'hémolysine. En tout état de cause, l'activité de l'hémolysine est toutefois plus accusée à l'endroit des globules intéressés. Ici comme dans le cas des agglutinines et des précipitines, le caractère de spécificité demeure donc intégral.

**Préparation des hémolysines.** — Beaucoup d'espèces animales se prêtent à la production d'hémolysines. On se sert le plus communément du lapin. Il importe de laver soigneusement les globules avant l'injection. En effet, si l'on introduisait en même temps une petite quantité de sérum, on déterminerait la formation à la fois de l'hémolysine et d'un antisérum. Nous verrons plus loin les inconvénients qui peuvent résulter de ce vice de technique.

D'ordinaire l'inoculation se répète tous les quatre à cinq jours. On la pratique dans la cavité abdominale ou, mieux encore, dans la veine de l'oreille.

La première injection comporte cinq cm<sup>3</sup> de globules centrifugés ; la deuxième, 3 cm<sup>3</sup> ; la troisième enfin, 1 à 2 cm<sup>3</sup>. Il suffit le plus souvent de trois injections pour obtenir une hémolysine suffisamment active. La première

inoculation ne souffre aucune difficulté. La deuxième est déjà moins bien supportée. Enfin, il n'est pas rare de voir l'animal succomber au cours de la troisième. L'explication en est bien simple :

Lors des deuxième et troisième injections, le sérum de l'animal renferme déjà une certaine quantité d'hémolysine. Celle-ci détermine la dissolution immédiate des globules injectés. Aussi, voit-on apparaître alors un ensemble de phénomènes se rapprochant sensiblement de l'anaphylaxie et que l'on peut mettre aussi sur le compte d'embolies dans les organes. Il importe donc de faire la dernière inoculation avec soin, soit en fractionnant la dose, soit en diluant préalablement les globules dans une solution fortement hypersalée. Nous avons observé personnellement que cette pratique pouvait atténuer sensiblement les troubles. Dans cet ordre d'idées, les recherches de Nolf (1) nous apprennent d'ailleurs que les solutions hypertoniques inhibent fortement l'hémolyse et la rendent même impossible *in vitro*.

On prélève un peu de sang dix à douze jours après la dernière injection, et on y dose l'hémolysine. Si l'activité est jugée suffisante, l'animal est saigné et le sérum est recueilli dans des flacons stériles. Il est habituel d'y ajouter 0,5 p. c. d'acide phénique afin d'assurer la conservation. Ainsi préparée l'hémolysine se conserve sans peine pendant des mois et même des années.

Une trop longue conservation comme aussi le chauffage peuvent rendre les hémolysines inactives. Cette inactivation peut reconnaître une double origine. Elle est due au fait que l'hémolysine a perdu la faculté de se fixer, soit sur les cellules, soit sur l'alexine. Dans le premier cas, on parle d'amboceptoïde complémentophile; dans le second, d'amboceptoïde cytophile.

---

(1) *Nolf*. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900.

**Dosage des hémolysines.** — Le dosage de l'hémolysine s'effectue comme suit : On porte dans une série de tubes des doses décroissantes d'immunsérum préalablement chauffé à 56°. On ajoute partout 1 cm<sup>3</sup> d'une solution physiologique au 1/20 de globules soigneusement lavés, puis encore 1/20 cm<sup>3</sup>. de sérum frais de cobaye. Il semble à première vue qu'on puisse prendre indifféremment tel ou tel sérum comme alexine, puisque tout sérum en renferme une plus ou moins grande quantité. Toutefois, dans la pratique on se sert presque exclusivement du sérum de cobaye parce que 1° l'alexine y est très abondante, 2° elle y est toujours à peu près également active, ce qui n'est pas le cas pour les autres séra, et 3° elle ne renferme, ni ambocepteurs ni hémolysines normales. Ainsi le sérum de porc serait impropre à l'expérience. En effet, la dose voulue d'alexine comporte en même temps une dose d'hémolysine naturelle suffisante pour amener l'hémolyse sans le concours d'immum-sérum.

La plus petite quantité susceptible d'amener la dissolution des globules marque le titre de l'hémolysine. Il ne faut pas négliger de faire les contrôles suivants :

- 1° Globules seuls,
- 2° Globules + hémolysine,
- 3° Globules + alexine.

Chacun des trois contrôles doit être négatif.

On distingue l'hémolyse en hémolyse complète, incomplète ou faible suivant le degré de la dissolution.

Il n'est pas rare de voir les premiers tubes, qui renferment une quantité considérable d'hémolysine, présenter une hémolyse incomplète. Cette constatation faite par Neisser et Wechsberg (1) a été mise par ces auteurs sur le compte d'une surabondance d'hémolysine. Tous les ambocepteurs ne trouveraient pas place sur les cellules sensibles.

---

(1) *Neisser und Wechsberg. M. m. Wochenschr. 1901.*

L'alexine se fixerait indifféremment sur les ambocepteurs libres et sur les ambocepteurs combinés. Il en résulterait la désaffectation d'une quantité importante d'alexine et l'impossibilité d'une hémolysine complète.

Cette interprétation est vicieuse.

Voici comment il faut expliquer le phénomène : Malgré le soin qu'on met à laver les globules, il y adhère toujours une petite quantité de sérum dont l'injection détermine la formation d'un antisérum. Le sérum prélevé aux dépens de l'animal comporte donc à la fois des hémolysines et une certaine quantité d'antisérum. L'antisérum s'associe au sérum présent auprès des globules lavés. C'est ce complexe qui soustrait une partie de l'alexine au groupement hémolytique dans les essais avec une forte quantité d'hémolysine. Quand l'hémolysine est plus diluée, la quantité d'antisérum devient insuffisante pour opérer encore une déviation quelconque d'alexine.

Les globules lavés contiennent une quantité suffisante de sérum. La preuve ; il suffit d'ajouter 1/20000-1/100000 de centimètre cube de sérum à l'antisérum pour désaffecter toute l'alexine.

L'hémolysine se combine donc aux globules à 0°. Mais, les globules peuvent fixer une quantité d'hémolysine supérieure aux besoins de la dissolution. C'est ainsi qu'une quantité donnée d'hémolysine dissout moins bien les globules lorsqu'on y ajoute les globules par doses fractionnées et non en une fois.

La combinaison d'hémolysine aux cellules sensibles n'est toutefois pas absolue. Des globules sensibilisés et débarrassés de toute trace d'ambocepteurs libres par lavages et centrifugations répétés sont encore à même de céder une certaine quantité d'hémolysine à des globules surajoutés. Les uns et les autres subissent en effet l'hémolyse. Toutefois, la dissolution de l'ensemble se présente exclusivement lorsqu'on laisse macérer le produit un certain temps à 37°



avant d'ajouter l'alexine. Dans le cas contraire les globules surajoutés ne sont pas laqués.

La fixation de l'hémolysine sur les cellules sensibles (1) est conditionnée par la proportion et l'avidité des ambocepteurs en présence. Les premiers globules mis en contact avec l'hémolysine en fixent une quantité plus considérable que ceux qu'on ajoute en second lieu. Il va de soi que les premiers doivent être préalablement éliminés par centrifugation.

Les hémolysines se fixent sur les globules et les préparent à l'action lytique de l'alexine. Cette combinaison n'entraîne pas de modifications morphologiques de leur part. Les globules sensibilisés accusent la même résistance aux agents physiques que les globules normaux.

L'alexine ne se combine pas directement aux globules. Elle n'agit qu'après leur imprégnation par l'hémolysine. Le terme ambocepteur ou corps intermédiaire est donc heureusement choisi. L'ambocepteur possède deux récepteurs. L'un, groupement cytophile, le fixe aux cellules sensibles; l'autre, groupement complémentophile, l'unit à l'alexine. La spécificité de l'hémolysine doit être référée au groupement cytophile. Le groupement complémentophile ne l'est pas, puisque le choix de l'alexine est arbitraire. Il peut se faire, toutefois, que certaines alexines ne s'adaptent pas à tous les récepteurs. Les recherches dans ce sens font défaut. Nous avons vu qu'il en était parfois ainsi au sujet des bactériolysines.

### L'Alexine.

**Propriétés de l'alexine.** — La proportion d'alexine varie d'un sérum à l'autre. Pour en faire le dosage, on additionne des doses décroissantes de sérum frais à des globules sensibilisés. La plus petite quantité de sérum

---

(1) *Muller. Arch. für Hyg.* 1907. Bd. L. I. V.

susceptible d'amener encore l'hémolyse complète indique la teneur en complément. Il est à remarquer que cette détermination implique l'emploi de globules possédant une même charge d'hémolysines. En effet, Morgenroth et Sachs (1) ont observé que la proportion d'alexine nécessaire à la dissolution est en raison inverse de la proportion d'hémolysine. En d'autres mots, plus les globules sont chargés d'hémolysine, moins il leur faut d'alexine pour opérer leur dissolution.

L'alexine est détruite par le chauffage à 56° pendant une demi-heure. Elle perd aussi son activité au bout d'un certain temps de conservation. De plus, il semblerait d'après certaines expériences (2) qu'on puisse priver le complément de sa vertu hémolytique tout en lui conservant la faculté de se combiner aux ambocepteurs. En l'occurrence on parle de complémentotide. Les recherches effectuées au cours de ces dernières années concernant les deux éléments constitutifs de l'alexine ont jeté une vive lumière sur cette question.

**Constitution de l'alexine.** — L'alexine avait toujours été considérée comme une substance simple. Ferrata (3) a réussi à la dédoubler par dialyse. En effet, au cours de cette opération la globuline (insoluble dans l'eau distillée) se précipite, tandis que l'albumine se maintient en solution. La séparation s'achève par la centrifugation et le lavage du sédiment à l'eau distillée.

L'un et l'autre élément, pris à part, sont absolument inactifs. Ainsi, les globules sensibilisés ne subissent aucune hémolyse du fait de l'addition de globuline dissoute dans l'eau physiologique. Il en est de même de l'albumine.

---

(1) *Morgenroth und Sachs*. B. klin. Wochenschr. 1902, n° 35.

(2) *Ehrlich und Sachs*, *ibid.* 1902.

(3) *Ferrata*, *ibid.* 1907, n° 13.

Diverses méthodes nouvelles de dédoublement se sont fait jour. La meilleure (1) consiste encore à diluer le complément au 1/10<sup>e</sup> à l'eau distillée et à y laisser barboter ensuite de l'acide carbonique pendant 10 à 15 minutes. La globuline se précipite, au rebours de l'albumine. Il va de soi que pour les expériences d'hémolyse, les deux éléments de l'alexine doivent être préalablement ramenés à la solution isotonique.

La fraction globuline a reçu le nom de « Mittelstück » et la fraction albumine, celui de « Endstück. » Cette dénomination, proposée par Brand (2), est rationnelle. En effet, les globules sensibilisés ne subissent l'influence de l'Endstück que moyennant leur combinaison préalable avec le Mittelstück.

En réalité les divers constituants de l'alexine ne présentent aucune affinité entre eux. Le « Mittelstück » seul se fixe sur l'antigène sensibilisé, tandis que les autres éléments constitutifs (Endstück et autres) restent toujours libres dans le liquide. (3)

La constitution de l'alexine est en réalité très complexe. Elle renferme outre les fractions globuline et albumine mises en évidence par la méthode de séparation envisagée ci-dessus, toute une série d'autres constituants distincts entre eux. Elle contient notamment un élément altérable par l'eau distillée, un autre pouvant être inactivé par l'agitation du sérum et un troisième altéré par le venin de cobra. Il est probable qu'il en existe encore d'autres que l'on pourrait mettre en évidence en faisant agir sur l'alexine d'autres procédés d'inactivation.

Ci-dessous brièvement exposées les recherches relatives à ses diverses questions.

(1) Liepmann und Cohn. Zeitschr. für Immun. Bd. 7.

(2) Brand. B. klin. Wochenschr. 1907, n° 34.

(3) Brugnotte. Au sujet de la constitution de l'alexine. Bull. de l'Ac. Royale de Méd. de Belg. 1919.

Quand on met de l'alexine de cobaye diluée à 1/10 avec de l'eau distillée durant 1 à 2 heures à l'étuve à 37°, elle devient inactive ou au moins perd presque la totalité de son activité. (1)

Cette inactivation n'est cependant pas une véritable destruction de l'alexine, puisqu'il suffit d'ajouter à celle-ci l'un ou l'autre fragment de division (globuline ou albumine) d'une alexine fraîche, pour lui restituer plus ou moins complètement son activité. On arrive au même résultat quand on ajoute aux éléments de séparation de l'alexine altérée par l'eau distillée, le fragment approprié provenant de l'alexine fraîche; en d'autres mots, on réactive, par exemple, le « Mittelstück » provenant de l'alexine distillée en y ajoutant de l'« Endstück » frais et vice-versa (2).

Nous (3) avons prouvé qu'il est possible de réactiver l'alexine altérée par l'eau distillée en y ajoutant une dose appropriée d'alexine chauffée à 54° durant une demi-heure et dépouillée par ce chauffage de tout « Mittelstück » ou « Endstück ».

En conséquence l'eau distillée détruit un élément distinct des deux fractions mises en évidence par la méthode de division de Ferrata et de Liefmann et Cohn. Cet élément est partiellement précipité lors de la séparation de l'alexine, d'où il résulte qu'il est contenu dans les deux fragments de division, dans les globulines et les albumines. Cette particularité nous permet de comprendre comment il est possible de réactiver les fragments de séparation de l'alexine altérée par l'eau distillée avec l'un ou l'autre des éléments de l'alexine fraîche. ce dernier fournissant outre les globulines ou les albumines suivant le cas, l'élément spécial détruit dans l'alexine distillée.

Quand on agite de l'alexine diluée à 1 : 10 dans l'eau physiologique, elle devient inactive après un temps plus ou moins long, variable d'après l'intensité de l'agitation, le degré de dilution du sérum (1 : 10 est la dilution la plus favorable) (4), la température du milieu (5), le volume du récipient par rapport à la quantité de sérum agité (4) la présence ou

---

(1) *Ferrata*. Berl. Klin. Wochenschr. 1907.

*Sachs et Teruuchi*. Berl. Klin. Wochenschr. 1907.

(2) *Sachs et Bolkowski*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1910.

*Marks*. Studies from the Rockefeller Inst. 1912.

*Bessemans*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913.

(3) *Bruynoghe*. L'inactivation de l'alexine dans l'eau distillée. Bullet. de l'Acad. royale de médecine de Belgique 1919.

(4) *Ritz*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912.

(5) *Noguchi et Bronfenbrenner*. Studies from the Rockefeller Institut. 1911. Vol. 13.

l'absence d'air (1). D'après Courmont, l'inactivation de l'alexine ne se fait qu'avec grande peine dans le vide et dans les gaz inertes, alors qu'elle s'établit très rapidement dans un milieu contenant de l'oxygène pur. En prenant ce fait en considération, on serait tenté d'envisager cette inactivation comme une espèce d'oxydation. Cette explication n'est cependant pas exacte puisqu'on peut faire barboter de l'air et même de l'oxygène pur à travers de l'alexine diluée sans produire ainsi une réduction de son activité. D'ailleurs d'après Schmidt et Liebers (2), la présence d'air n'est pas indispensable pour inactiver le sérum de cobaye par agitation.

L'alexine inactivée ainsi n'est pas totalement détruite, vu que l'on peut, comme pour le sérum ayant subi l'action de l'eau distillée, lui restituer son activité, en y ajoutant l'un ou l'autre élément de division de l'alexine fraîche. Enfin, ainsi qu'il résulte des expériences de Ritz (3), on peut également réactiver cette alexine en l'additionnant de sérum chauffé à 54°.

Quant à l'inactivation de l'alexine par le venin de cobra, elle a fait l'objet de constatations analogues à celles relatées ci-dessus, c'est-à-dire que l'alexine ainsi altérée peut être réactivée par l'addition d'un fragment de division de l'alexine fraîche ou de sérum chauffé à 54° (4).

Le venin produit l'inactivation de l'alexine par une espèce de fermentation puisqu'il n'exerce plus aucune action sur l'alexine quand il a été soumis au chauffage de 100°.

Voici la technique à suivre pour cette inactivation.

On ajoute à 5 parties d'alexine, 2 parties d'une dilution 1 : 600 de venin de cobra sec (eau physiologique); on place ce mélange durant 1 1/4 à 1 1/2 heure à l'étuve à 37° et on y ajoute ensuite 3 parties d'eau physiologique. On obtient ainsi de l'alexine diluée 1 : 2 dont on peut déterminer le degré d'inactivation et examiner la réactivation par l'addition de sérum chauffé à 54°.

Des considérations exposées ci-dessus, il résulte que ces trois procédés d'inactivation envisagés semblent détruire dans l'alexine le même élément, étant donné que dans les trois cas, on peut réactiver l'alexine par un constituant du

---

(1) *Courmont et Dufour*. C. r. Soc. de Biol. 1912.

(2) *Schmidt et Liebers*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913.

(3) *Ritz*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912.

(4) *Husler*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912.

*Kashiwabara*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913.



sérum, non détruit par le chauffage et distinct du «Mittelstück» et de l'«Endstück».

Il n'en est cependant pas ainsi. En effet, on peut restituer à l'alexine altérée par l'action de l'eau distillée, son activité en y ajoutant soit du sérum inactivé par agitation, soit du complément qui a subi l'influence du venin de cobra et vice-versa.

Il en résulte que le constituant de l'alexine altéré par l'eau distillée, n'est pas le même que celui influencé par l'agitation ou celui inactivé par le venin et que en outre les deux derniers sont distincts entre eux.

Le dédoublement de l'alexine a donné lieu à de nombreuses et intéressantes recherches. A vrai dire, leur analyse sort du cadre de cette étude. Nous nous bornerons à en citer les conclusions essentielles.

Nous avons dit plus haut que les produits de dédoublement de l'alexine étaient isolément inactifs. L'hémolyse implique leur concours simultané. Toutefois, les recherches de Fränkel (1) et surtout celles de Bessemans (2) ont démontré qu'il existe une relation quantitative étroite entre l'un et l'autre. La proportion d'«Endstück» nécessaire à la dissolution diminue lorsque celle de «Mittelstück» augmente.

La scission du complément a fatalement donné lieu à de multiples investigations au sujet des propriétés individuelles de chaque élément. Ainsi, la thermolabilité et l'inactivation lente (influence du temps) de l'alexine pouvaient, au point de vue théorique, être dues à des modifications soit dans les deux éléments, soit dans un seul d'entre eux, ainsi que le pensait Ferrata (3). Brand (4) et Hecker (5) se sont évertués à dissocier de la sorte l'action de l'alexine. Ils attribuèrent le groupement haptophore au «Mittelstück» et le groupement toxophore à l'«Endstück». De là à considérer le complémentoïde comme une alexine à «Endstück» détruit, il n'y avait qu'un pas. Les recherches affectuées dans ce sens

---

(1) *Fränkel*, *Zeitschr. f. Immun.* Bd. 8.

(2) *Bessemans*, *ibid.* Bd. 17.

(3) *Ferrata*, *B. Klin. Wochenschr.* 1907, n. 13.

(4) *Brand*, *ibid.* 1907, n. 43.

(5) *Hecker*, *Arb. a. d. Instit. f. Expér. Thér.* 1907. 43.



par Marks (1) et Muttermilch (2) sont venues confirmer la théorie complémentotïde d'Ehrlich.

Les minutieuses recherches quantitatives de Bessemans ont démontré que les deux éléments des diverses alexines sont aussi thermolabiles les uns que les autres, sauf toutefois en ce qui concerne le sérum de poule, où le « Mittelstück » se montre relativement stable. De plus, elles nous ont appris qu'en cas de conservation prolongée, l'« Endstück » n'est pas toujours et nécessairement le premier à perdre son activité.

**Substitutions des éléments.** — On a cherché à substituer à un élément quelconque de l'alexine, l'élément correspondant d'un sérum étranger et ces essais ont été réalisés avec succès pour le « Mittelstück » en ce sens que l'« Endstück » de cobaye devient actif avec la fraction globuline de n'importe quel sérum frais (3).

Quant au remplacement de l'« Endstück » de cobaye par celui d'un autre animal, la plupart des auteurs sont arrivés à des résultats négatifs, en ce sens que l'échange en question n'est pas possible. D'après Van Loveren (4), il peut cependant réussir dans certains cas, notamment avec de l'« Endstück » de porc.

Nous avons examiné la substitution des autres constituants et les résultats de ces essais variaient suivant qu'il s'agissait de l'élément inactivé par l'eau distillée, par l'agitation ou par le venin (5).

Ci-dessous le résultat de ces recherches.

Sérum chauffé de	Alexine inactivée par		
	Eau dist.	Agitation	Venin
Cobaye 54°	+	+	+
Homme 54°	+	+	—
Porc 54°	+	+	+
Lapin 54°	—	?	+
Chien 54°	—	+	—
Mouton 54°	—	?	

(1) Marks, Zeitschr. f. Immun. Bd. 11. H. 1.

(2) Muttermilch. Compte Rendu soc. de Biol., 1911.

(3) Fränkel. Zeitschr. f. Immunitätsf., vol. 8.

(4) Van Loveren. Zeitschr. f. Immunitätsf. vol. 16.

(5) Bruynoghe. Au sujet de la substitution des troisièmes constituants. Bullet. de l'Ac. royale de Médec, de Belgique 1919.

**Origine de l'alexine.** — Quant à la provenance de l'alexine, la question est loin d'être résolue. D'après Metschnikoff elle proviendrait des globules blancs; Lambotte et Stiennon (1) ont démontré que cette opinion n'est pas fondée.

Les expériences de Nolf (2) et Muller (3) attribuent au foie un certain rôle dans la génèse de cette substance.

D'après Wollman (4) l'alexine n'existe pas dans le sang circulant et ne s'y produit qu'après coagulation. Benard (5) est d'un avis opposé.

Jusqu'à présent on n'a guère fait de recherches pour déterminer la provenance des constituants de l'alexine et nous n'avons connaissance que du travail de Lagrange (6), d'après lequel la fibrine et les plaquettes du sang de porc contiennent du « Mittelstück ».

**Substances dites de Brand.** — Pour terminer, disons un mot de la modification de Brand. La conservation du « Mittelstück » dans l'eau physiologique entraîne au bout de quelques jours une telle altération de cet élément qu'il devient impropre à l'hémolyse. Hecker (7) l'attribue à une diminution de son avidité à l'endroit des globules et à une exaltation d'avidité à l'endroit de l'« Endstück ». Cette opinion n'est pas partagée par Thomsen (8). D'après ce dernier, la perte du pouvoir h molyasant doit être mise plutôt sur le compte de substances inhibantes formées aux dépens de la globuline. Nos recherches (9) et celles d'un (10) de nos élèves confirment cette interprétation.

### Cytotoxines.

Pour compléter la notion d'anticorps cellulaires, il nous reste à observer qu'il s'agit en l'occurrence d'un phénomène non particulier aux globules rouges, mais applicable aux autres cellules de l'organisme, telles que leucocytes, spermatozo ides, cellules hépatiques et rénales.

---

(1) *Lambotte et Stiennon*. Centralbl. f. Bakt. 1905, 1906.

(2) *Nolf*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1900.

(3) *Muller*. Centralbl. f. Bakt. 1909.

(4) *Wollman*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1913.

(5) *Benard*. C. R. Soc. de Biol. 1918.

(6) *Lagrange*. C. R. Soc. de Biol. 1914.

(7) *Hecker*. Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie zu Frankfurt 1907.

(8) *Thomsen et Leschly*. Commun. de l'Inst. Danois Bd. VI, 1911.

(9) *Bruynoghe et Bessemans*. Recherches expérimentales au sujet du phénomène de Brand. Bull. de l'Ac. de méd. de Belg. 1914.

(10) *Walravens*. Travail non encore publié.

**Spermatoxine.** — Landsteiner (1) et Metschnikoff, (2) ont réalisé un sérum spermatolytique en injectant à un animal des spermatozoïdes d'une autre espèce. Les spermatoxines ainsi obtenues ont la propriété d'immobiliser les spermatozoïdes intéressés.

Les spermatoxines ont une constitution complexe, à l'instar des hémolysines. Leur activité implique la coopération d'un ambocepteur thermostable et d'alexine thermolabile. La spermatoxine fraîche seule est à même d'immobiliser les spermatozoïdes. Sinon on n'observe guère qu'une agglutination, dont les agglutinines sont justiciables. L'addition d'alexine réactive la spermatoxine.

L'obtention d'un sérum spermatolytique ne nécessite pas l'inoculation de spermatozoïdes d'une autre espèce. Les spermatozoïdes de la même espèce, voire ceux de l'animal injecté lui-même, suffisent à la tâche.

L'inoculation d'autospermatolysine n'entraîne pas la stérilité de l'animal. En effet, les spermatozoïdes des testicules sont uniquement sensibilisés par ce fait. Or, on sait que l'alexine ne passe pas dans les produits de sécrétion.

**Leucotoxine.** — L'injection de globules blancs rend le sérum (2) leucocytaire. Ici encore l'action est complexe et exige la collaboration d'ambocepteur et d'alexine.

La leucotoxine n'est guère spécifique. Elle détruit indifféremment les globules blancs des espèces animales les plus diverses.

Les effets de l'inoculation d'un sérum leucocytaire varient suivant les doses administrées. L'injection massive détermine la leucolyse et fréquemment la mort par intoxication. Au contraire, l'injection de faibles quantités amène

---

(1) *Landsteiner*. Centralbl. f. Bakt. Bd. 25, 1899.

(2) *Metschnikoff*. Ann. Inst. Pasteur 1899-1900.

une hyperleucocytose dont il y aurait peut-être moyen de tirer parti au point de vue médical.

**Hépatolysine et néphrotoxine.** — L'injection d'émulsion de foie, pratiquée par Delezenne (1), produit un sérum très toxique qui inoculé détermine la cirrhose et même la nécrose cellulaire.

En inoculant à un animal une émulsion de rein, on (2) obtient un sérum néphrotoxique dont l'injection produit la sclérose rénale accompagnée d'albuminurie.

---

(1) *Delezenne*. Sem. méd. 1900.

(2) *Lindeman*. Ann. Inst. Pasteur 1900.

## CHAPITRE VII.

### LA DÉVIATION DE L'ALEXINE.

#### Sommaire du Chapitre VII.

##### 1. Déviation de l'alexine.

Notions générales.

Applications.

##### 2. Réaction de Wassermann.

a) Technique fondamentale — Antigène — Sérum — Valeur de la réaction — Dosage de la réaction.

b) Méthodes simplifiées :

Stern — Bauer — Hecht — Noguchi — Von Dungern — Wechselsmann — Karvonen.

c) Méthodes basées sur la précipitation :

Klausner — Porges — Meinicke.

d) La meiotigamine-réaction.

**Notions générales.** — Cette méthode est encore connue sous le nom de réaction de Bordet-Gengou. En effet, ces deux savants ont démontré que l'alexine pouvait se fixer non seulement sur les globules sensibilisés, mais aussi sur un antigène quelconque, à condition qu'il soit chargé d'anticorps faisant office d'ambocepteurs. L'épreuve est simple. Il suffit d'additionner après une heure d'étuve, le système : antigène + ambocepteur + alexine, de globules sensibilisés. Si le complément a été fixé par le premier système, les globules surajoutés ne rencontreront pas d'alexine libre et, par suite, ne subiront pas d'hémolyse.

Tel est le principe de la réaction. Il va sans dire que les expériences de cet ordre requièrent une grande exactitude quantitative. On peut se servir à volonté de la réaction pour déceler l'antigène ou les anticorps.

**1<sup>er</sup> cas : Détermination de l'antigène.**

Il s'agit, par exemple, de déceler la présence de méningocoques dans un liquide. On porte respectivement dans trois tubes :

1<sup>o</sup> liquide rachidien 1 cm<sup>3</sup> + sérum anti-méningococcique 1/50 cm<sup>3</sup> + alexine 1/20 cm<sup>3</sup>.

2<sup>o</sup> liquide rachidien (double dose) 2 cm<sup>3</sup> + alexine, 1/20 cm<sup>3</sup>.

3<sup>o</sup> sérum antiméningococcique (double dose) 1/25 cm<sup>3</sup> + alexine 1/20 cm<sup>3</sup>.

Après une heure d'étuve, on ajoute partout des globules sensibilisés.

Si le liquide est infecté de méningocoques, ceux-ci seront sensibilisés par le sérum spécifique et fixeront le complément. Les globules ne seront donc pas laqués, faute d'alexine libre.

Pour que la réaction soit concluante il faut que les contrôles offrent une hémolyse complète. Dans la négative, la non-dissolution du premier tube pourrait ne pas être due à la déviation du complément.

Le sérum antiméningococcique que l'on emploie pour exécuter cette réaction doit être riche en substances déviant l'alexine (ambocepteurs). Celui que prépare Wassermann convient bien pour la recherche de l'antigène méningococcique dans le liquide rachidien plus ou moins clarifié par sédimentation ou par centrifugation.

La réaction permet aussi d'*identifier* les microbes et de reconnaître, par exemple, si une culture est typhique ou non.

Inversément, l'antigène étant connu, il est possible de déterminer la nature des anticorps formés.

2<sup>d</sup> cas : *Recherche des anticorps.*

On additionne l'antigène, du sérum à examiner et d'alexine. Si le sérum appartient à un malade infecté par le microbe en question, il peut contenir la sensibilisatrice spécifique vis-à-vis du microbe, permettant la fixation du



complément. L'hémolyse fera donc défaut. Les mêmes contrôles s'imposent ici.

De ce qui précède il résulte que la réaction de Bordet-Gengou implique la présence des substances suivantes :

antigène, sérum spécifique, alexine, globules et hémolysine.

Nous avons étudié longuement les trois dernières d'entre elles. La méthode de dosage des hémolysines nous est connue. Il est à remarquer que les globules usités dans la déviation du complément doivent recevoir une charge quadruple ou quintuple d'hémolysine. De la sorte, la non-dissolution des globules ne pourra jamais être imputée au manque d'hémolysine.

L'antigène doit satisfaire aux conditions suivantes :

1° Il ne peut exercer aucune influence directe sur les globules. Ainsi, un antigène qui dissout les globules est impropre aux expériences.

2° Il doit être actif en ce sens, qu'à dose voulue, il doit pouvoir accaparer  $1/20$  de  $\text{cm}^3$  d'alexine. De plus, cette fixation doit s'effectuer par l'entremise du sérum spécifique, et non d'une façon directe. Il importe donc de faire un dosage préalable de l'antigène.

A cet effet, on porte dans une série de tubes des doses décroissantes d'antigène. On les additionne de  $1/20 \text{ cm}^3$  d'alexine. Après une heure d'étuve, on y ajoute des globules sensibilisés. On reporte ensuite à l'étuve pendant une demi-heure à une heure et on note les résultats. Au cas où l'antigène influence directement l'hémolyse, on observe une non-dissolution dans certains tubes, une hémolyse incomplète dans d'autres et, enfin, une hémolyse complète dans les tubes restants.

Dans la pratique de la déviation du complément, on se sert d'une dose d'antigène de moitié moindre que celle (la plus forte) qui offre encore de l'hémolyse complète.

Le sérum spécifique dont on se sert dans la réaction

doit être préalablement inactivé. A cet effet, on élimine l'alexine par chauffage pendant une demi-heure.

**Applications.** — La déviation du complément a reçu des applications nombreuses au cours de ces dernières années. Leur analyse systématique nous mènerait certes trop loin. Aussi nous bornerons-nous à ne citer que les plus importantes.

Ainsi qu'il a été dit plus haut, deux cas peuvent se présenter. La recherche porte ou sur l'antigène ou sur le sérum.

### I. Détermination de l'antigène.

Il s'agit par exemple de préciser la nature de certaines bactéries.

Cette expérience est basée sur la spécificité des anticorps. Seuls les microbes appropriés sont sensibilisés par le sérum spécifique et fixent le complément.

Les microbes sont livrés à l'état d'émulsion ou d'extrait. Pour être rigoureuse, l'expérience nécessite encore les contrôles suivants :

- 1° double dose de microbes + alexine,
- 2° » » » sérum + alexine,
- 3° dose simple de microbes + sérum normal chauffé à 56° + alexine,
- 4° dose simple de microbes + eau.

La réaction est sensible au point qu'elle permet non seulement de déterminer la présence d'antigène, mais même d'en déceler des traces.

Nous (1) avons inauguré l'application de la méthode au diagnostic de méningite cérébro-spinale épidémique. La description en a été faite ci-dessus.

Djoubelieff (2) a proposé la même réaction pour le diagnostic du charbon bactérien.

---

(1) *Bruynoghe*, Centralbl. f. Bakter. Bd. 60.

(2) *Djoubelieff*, C. R. Soc. de Biol. 1912.

Neisser et Sachs (1) ont heureusement adapté la méthode à la recherche et à l'identification des taches de sang. Cette réaction se base sur l'existence de sensibilisatrices spécifiques démontrée par Gengou (2).

L'injection intra-veineuse de sérum détermine chez l'animal, outre la formation de précipitines, celle d'anti-albumines. Celles-ci font office d'ambocepteurs et opèrent la fixation du complément.

La réaction est très délicate. A la dose de 1/100 cm<sup>3</sup> d'antisérum, elle permet de déceler jusque 1/100.000 de sérum. Au fait, cette sensibilité constitue plutôt un désavantage. La réaction s'établit aussi bien avec les produits de sécrétion (3) tels la sueur, ce qui en limite singulièrement la valeur.

Aussi ne s'en sert-on guère que comme appoint, en confirmation de la réaction des précipitines. Elle est d'une exécution facile. Au dire de Sachs et Bauer (4) elle serait plus spécifique que la méthode de précipitation, en ce sens que les résultats obtenus seraient moins nets à l'endroit du sérum d'animaux d'espèces voisines.

Il nous reste à ajouter quelques mots en manière d'explication au sujet des anti-ambocepteurs.

On avait constaté que l'inoculation de sérum à sensibilisatrices étranger conférait apparemment au sérum des animaux injectés un pouvoir neutralisant à l'endroit des ambocepteurs. Cette action avait été mise sur le compte d'anti-ambocepteurs. Elle avait été reconnue comme spécifique, en ce sens que les anti-hémolysines, par exemple, se bornaient à neutraliser l'hémolysine des animaux qui avaient fourni les ambocepteurs injectés. Ainsi, l'hémolysine obtenue par injection de globules de mouton à des

---

(1) *Neisser und Sachs*, D. med. Wochschr. 1905, n. 44.

(2) *Gengou*. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1902, T. XVI.

(3) *Friedberger*. D. med. Wochenschr. 1906, n. 15.

(4) *Sachs und Bauer*. Arb. a. d. Kgl. Inst. für experim. Therapie. Zu Frankfurt a. M. 1907. H. 3.

lapins et inoculée à des chiens déterminait une anti-hémolysine douée de pouvoir neutralisant à l'endroit de l'hémolysine du lapin, au rebours de celle de la chèvre, par exemple.

Ce problème a été étudié dans la suite. A l'heure actuelle, nous pouvons conclure à l'inexistence des anti-ambocepteurs ou du moins à la caducité des arguments apportés en leur faveur. Le fait est que l'injection d'hémolysine de lapin à des chiens s'accompagne nécessairement d'injection de sérum de lapin, d'où résulte une production d'anti-sérum.

Le mélange d'hémolysine et anti-hémolysine de lapin, implique la mise en présence d'albumine de lapin et d'anti-albumine. Or, d'après les recherches de Gengou, ce dernier système est à même d'accaparer toute l'alexine. Il s'ensuit que l'hémolyse est absente, non par présence d'anti-hémolysine, mais tout bonnement à défaut d'alexine.

## II. Recherche de l'anticorps déviant l'alexine.

Dans ce cas on emploie un antigène connu et l'on examine si le sérum renferme ou non des ambocepteurs pour l'antigène utilisé. Il ne se produit pas d'hémolyse quand l'alexine est fixée sur l'antigène; dans le cas inverse il y a dissolution des globules.

La réaction de fixation de l'alexine peut être employée pour établir le diagnostic sérologique des affections les plus diverses : la fièvre typhoïde (1), la tuberculose (2), la méningite cérébro-spinale (3), la coqueluche (4), l'actino-

---

(1) *Widal et Le Sourd*. C. R. Soc. de Biol., 27 juillet 1901.

*Leuchs*. Berl. Klin. Wochenschr. 1907, n° 3 et 4.

(2) *Bordet et Gengou*. Ann. Inst. Pasteur. 1919.

(3) *Cohen*. Bull. de la Soc. royale des Sciences méd. de Bruxelles, 1906.

(4) *Bordet et Gengou*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1906.

mycose et la sporotrichose (1), le kyste hydatique (2), la bilharziose (3), etc.

La quantité de sérum, inactivé à 56° durant une demi-heure, à ajouter à l'antigène pour le sensibiliser varie suivant les cas. Elle doit être toujours assez petite pour qu'on puisse considérer la réaction comme spécifique; en d'autres termes les sérums normaux ou ceux provenant de personnes atteintes d'autres affections employés aux mêmes doses, doivent fournir un résultat complètement négatif (hémolyse).

**Réaction de Wassermann.** — Sans conteste la réaction de Wassermann est une des applications les plus importantes de la méthode de Bordet et Gengou. Elle est devenue, comme on sait, une recherche très courante et il ne sera donc pas superflu de donner à son sujet quelques explications plus détaillées.

**Technique fondamentale.** — Il faut environ une dizaine de centimètres cubes de sang pour exécuter la réaction avec les divers contrôles. On prélève le plus facilement cette quantité de sang par ponction d'une des veines médianes du pli du coude.

Voici le schéma de la réaction.

1 cm <sup>3</sup> antig. dil.	1 cm <sup>3</sup> antig. dil.	1 cm <sup>3</sup> antig. dil.	o	o	o	2 cm <sup>3</sup> antig. dil.
0,2 cm <sup>3</sup> sér. S.	0,2 cm <sup>3</sup> sér. N.	0,2 cm <sup>3</sup> sér. ?	0,4 cm <sup>3</sup> sér. S.	0,4 cm <sup>3</sup> sér. N.	0,4 cm <sup>3</sup> sér. ?	o
0,8 cm <sup>3</sup> aq. ph.	0,8 cm <sup>3</sup> aq. ph.	0,8 cm <sup>3</sup> aq. ph.	1,6 cm <sup>3</sup> aq. ph.	1,6 cm <sup>3</sup> aq. ph.	1,6 cm <sup>3</sup> aq. ph.	o

Partout 0,05 alex. (sérum frais de cobaye) soit 1/2 cm<sup>3</sup> d'une dilution de sérum de cobaye 1 : 10.

(1) *Widal et Alrami. Ann. de l'Inst. Pasteur* 1909.

(2) *Weinberg et Parvu. Soc. de Biol.* 1908.

(3) *Hamilton Fairley. Journal of the royal Army medical corps* 1919.

Après une heure d'étuve à 37°, on ajoute à tous les tubes le système hémolytique constitué d'un centimètre cube de globules de mouton lavés, dilués à 1 : 20 avec de l'eau physiologique et d'un centimètre cube d'une dilution d'hémolysine telle qu'elle renferme 5 à 10 fois le titre par centimètre cube.

Il faut donc en tout sept tubes pour exécuter la réaction.

Dans le premier tube, on met 1 cm<sup>3</sup> d'extrait convenablement dilué (celui de Bordet 1 : 100, celui de Lesser 1 : 2 ou 1 : 3 suivant les cas, celui de Kirnstein 1 : 5) + 0,2 cm<sup>3</sup> de sérum sûrement syphilitique, préalablement inactivé par le chauffage à 56° durant une demi-heure + 1/2 cm<sup>3</sup> d'alexine (sérum) de cobaye dilué 1 : 10.

Dans le second tube, on met les mêmes substances sauf que le sérum sûrement syphilitique y est remplacé par le sérum normal (inactivé à 56°).

Dans le troisième, on ajoute le sérum à examiner (inactivé à 56°).

Dans les quatrième, cinquième et sixième tubes, on met la double dose de sérum, 0,4 cm<sup>3</sup>, respectivement syphilitique, normal et de celui à examiner en présence 1/20 cm<sup>3</sup> d'alexine sans aucune addition d'extrait.

Dans le septième, on a 2 cm<sup>3</sup> d'extrait + 0,5 alexine diluée 1 : 10 sans sérum.

La réaction peut être considérée comme achevée quand l'hémolyse est complète dans les divers contrôles (2<sup>me</sup>, 4<sup>me</sup>, 5<sup>me</sup>, 6<sup>me</sup>, 7<sup>me</sup> tubes). Si le troisième tube ne présente pas d'hémolyse, la réaction est positive : elle est négative dans le cas inverse. Le premier tube ne présente jamais de l'hémolyse.

La réaction positive (3<sup>me</sup> tube) n'a de la valeur que pour autant que les divers contrôles précités aient fourni un résultat complètement négatif (hémolyse). En effet, dans ces conditions, ni la double dose de sérum seule, ni celle de l'extrait, n'entravent la dissolution des globules; l'ab-



sence d'hémolyse dans le tube n° 3, si elle existe, dépend d'un phénomène spécifique et non d'une addition d'actions empêchantes de l'extrait et du sérum.

**Antigène.** — Comme *antigène*, on utilise des extraits alcooliques ou aqueux d'organes syphilitiques (de préférence le foie de fœtus syphilitique). Les organes normaux voire certaines substances chimiques telles que la lécitine (1) conviennent également pour la préparation d'un antigène utilisable.

Pour préparer l'antigène syphilitique, on prend 1 partie de foie (d'un fœtus syphilitique) finement haché pour 4 parties d'eau physiologique additionnée de 0,5 p. c. d'acide phénique. On laisse la macération se faire durant 2 jours et on secoue fréquemment le mélange pour obtenir une bonne extraction. On centrifuge alors la macération : le liquide clair ainsi obtenu constitue l'antigène syphilitique. On le conserve dans un endroit frais.

Il est évident que cet antigène doit être dosé avant d'être utilisé dans l'épreuve de Wassermann.

Dans ce but, on met dans une série de tubes des doses décroissantes de l'extrait + 0,5 cm<sup>3</sup> d'alexine diluée 1: 10 soit 1/20 de cm<sup>3</sup>. Après une heure d'étuve à 37°, on y ajoute le système hémolytique.

Pour exécuter la réaction de Wassermann, on emploie la plus forte dose d'antigène dont le double a donné dans l'épreuve indiquée ci-dessus, une hémolyse complète. Pour que l'extrait soit utilisable, il faut en outre, qu'à la dose employée, il fournisse avec le sérum normal une réaction complètement négative et un résultat nettement positif avec le sérum sûrement syphilitique.

A notre avis, le meilleur extrait est celui préparé d'après la méthode préconisée par Bordet et Ruelens. (2)

---

(1) *Porges et Meter*. Berl. Klin. Wochenschr. 1908, n. 51.

(2) *Bordet et Ruelens*. C. R. Soc. Belge de Biol. 1919.

A 100 grs de cœur de veau haché introduits dans un flacon bien bouché, on ajoute 125 cm<sup>3</sup> d'alcool ordinaire (94°) et l'on agite. Après quelques jours de contact à la température ordinaire, on jette le contenu du flacon sur un filtre et le tissu coagulé est desséché dans un cristalliseur dans l'étuve à 37°. Le tissu ainsi desséché est remis dans un flacon avec 200 cm<sup>3</sup> d'acétone. Après une semaine de contact à la température de 18° à 20°, on élimine l'acétone, lave le tissu avec un peu d'acétone frais pour finalement de nouveau le recueillir sur un filtre et le dessécher dans un cristalliseur à l'étuve.

Ce tissu sec est maintenant remis dans un flacon et on y ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'alcool ordinaire. Après 8 à 10 jours d'extraction à la température de 20° le liquide est filtré pour constituer l'antigène.

Au moment de s'en servir, on met dans un verre à montre 0,1 cm<sup>3</sup> de cet antigène que l'on laisse évaporer à l'étuve à 37° : le résidu est émulsionné avec une baguette en verre dans 2 centimètres cubes d'eau physiologique. La solution physiologique ainsi obtenue est employée en raison 0,2 cent. cube dans les essais avec les sérums et 0,4 cent. cube dans l'essai contrôle (double dose).

Cet antigène donne d'excellents résultats; il est bien spécifique, très sensible et dépourvu de toute action anticomplémentaire, si bien que la double dose donne toujours une hémolyse rapide et complète.

Desmoulière (1) a proposé un mélange de cholestérine et de lécithine dont ci-dessous la formule.

- 1) Cholestérine pure 1 gr.
- 2) Lécithine 0,5 gr. dissous dans 100 centim. cubes  
d'alcool absolu. 10 cent. cubes.
- 3) Solution renfermant 37 gr. NaoH dans 1000 alcool  
à 60°. 3 cent. cubes.
- 4) Alcool absolu quantum satis pour faire 100 cent. cubes.

---

(1) Desmoulière. Ann. des maladies vénériennes 1913.

La cholestérine est ajoutée en dernier lieu et le mélange mis dans un flacon bien bouché est agité de temps en temps et est placé à l'étuve à 37° jusqu'à dissolution complète de la cholestérine, ce qui s'obtient généralement après plusieurs heures.

Pour l'emploi, la solution en question est diluée dans de l'eau physiologique dans la proportion 0,1 cent. cube de la solution pour 1,5 cent. cube d'eau.

Cette dilution se présente sous forme d'un liquide trouble avec ondes soyeuses par agitation : on l'utilise comme antigène dans la réaction de Wassermann à la dose de 0,1 cent. cube.

D'après notre expérience, cette solution n'a pas la sensibilité ni la spécificité de l'extrait d'organe préparé d'après les indications de Bordet.

Il résulte de ces considérations que l'épreuve de Wassermann n'est pas à vrai dire une réaction de déviation de l'alexine, mais plutôt une réaction physico-chimique, notamment une précipitation de colloïdes du sérum. Il ne s'ensuit pas, comme quelques-uns l'ont dit, que l'épreuve est dépourvue de spécificité et que ses résultats n'ont qu'une valeur très réduite ou nulle. En effet, les indications fournies par le Wassermann sont aussi spécifiques que celles obtenues avec les autres procédés biologiques ; bien entendu quand la réaction est exécutée avec les contrôles voulus.

Il existe toutefois certains cas dans lesquels on peut obtenir des réactions non spécifiques. Nous les indiquerons brièvement.

1° La lèpre. — D'après les constatations de Meier (1), les réactions positives ne s'observent que chez les malades atteints de lèpre noduleuse et non dans le cas de lèpre anesthésiante ou gangreneuse.

---

(1) *Meier. Wiener-Klin. Wochensch.* 1908, n. 51.

2° La malaria. — D'après Thomson et Mills (1) dans les cas de réaction positive, il y aurait toujours lieu d'envisager l'éventualité de la coexistence de la syphilis et de la malaria.

3° Les maladies fébriles particulièrement chez les cachectiques.

4° Certaines affections tropicales produites par des spirochètes ou des spirilles comme la framboesia et la fièvre récurrente.

5° Au cours de la narcose principalement pendant la narcose éthérée (2). D'après nos observations, les réactions positives se présentent fort rarement chez les personnes narcotisées, vu que sur les quatorze sérums examinés nous ne l'avons observée qu'une seule fois. Dans ce cas, il s'agissait encore d'un sérum qui n'avait pas été examiné avant la narcose et dont on ne connaissait donc pas toutes les propriétés.

6° Enfin le sérum des cadavres (3) peut fournir aussi des réactions non spécifiques.

Dans les cas indiqués ci-dessus, des réactions positives non spécifiques peuvent se présenter. Il ne faut pas croire que la réaction est toujours positive dans ces cas et elle ne l'est en réalité que très rarement.

**Sérum.** — Le sérum utilisé dans la réaction de Wassermann doit avoir été chauffé à 56 degrés pendant une demi-heure non pas uniquement pour y inactiver l'alexine, mais aussi pour y détruire certaines substances qui peuvent provoquer des réactions non spécifiques.

Quelques auteurs (4) méconnaissent ce fait et dans le but d'augmenter la sensibilité de la réaction, ils préconisent l'emploi du sérum frais. Les constatations de Sachs et

---

(1) Thomson et Mills. The Lancet 1919.

(2) Wolfsohn. Deutsche med. Wochenschr. 1910, n. 11.

(3) R. Krefling. Deutsche med. Wochenschr. 1910, n. 8.

(4) Rocha Pereira. Deutsche med. Wochenschr. 1912, n. 35.

Altmann (1) de même que nos recherches (2) démontrent qu'une semblable technique est à déconseiller. En effet, le sérum frais, de même que dans certaines circonstances le liquide céphalo-rachidien, peut renfermer, même en grande quantité, des substances qui fournissent avec, l'antigène syphilitique des réactions positives non spécifiques. Par le chauffage à 56 degrés durant une demi-heure, ces substances sont complètement détruites. Mandelbaum conseille d'inactiver les sérums à 56° durant une demi-heure après les avoir dilués d'eau physiologique, (0,5 cent. cube sérum + 2 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique). Il prétend réduire ainsi considérablement l'action anticomplémentaire propre à certains sérums.

**Valeur de la réaction.** — La réaction de Wassermann n'est pas positive dès le début de l'infection : d'après la plupart des auteurs, elle fournit 30 p. c. de résultats positifs durant la période primaire c'est-à-dire avant l'apparition de la roséole, 90 à 95 p. c. (d'après certaines publications 99 p. c.) pendant la syphilis secondaire et tertiaire.

Dans la syphilis latente, la réaction n'est positive que dans 40 à 50 p. c. des cas. D'après Lesser (3) et d'autres savants, la réaction positive y est à considérer comme un indice de l'activité de l'infection. En effet, ce pourcentage correspond assez exactement avec le nombre de lésions internes spécifiques observées par l'autopsie dans les cas de syphilis apparemment latente.

Au cours des premiers jours de la rougeole, d'après Teissier et Lutembacher (4), les substances opérant la réaction de Wassermann positive, disparaissent du sérum

---

(1) *Sachs et Altmann*. Berl. Klin. Wochenschr. 1908, n, 14.

(2) *Bruynoghe*. Handelingen van het XVI<sup>e</sup> vlaamsch natuur en geneeskundig Congres. 1912.

(3) *Lesser*. Deutsche med. Wochenschr. 1909.

(4) *Teissier et Lutembacher*. C. R. Soc. de Biol. 1911.

des syphilitiques, ce résultat est à rapprocher de l'anergie vaccinale et de l'anergie à la tuberculine au cours de la rougeole.

Sous l'influence de la cure, la réaction devient négative et cela d'autant plus rapidement que le traitement est plus énergique et plus précocé. La cure à l'arseno benzol donne de meilleurs résultats que les autres médications. Quelque soit la nature du traitement, on maintient généralement celui-ci tant que le sang du malade fournit un Wassermann positif. En conséquence, la séroréaction sert dans ces cas en quelque sorte de guide dans la cure antisypilitique. Nous devons toutefois faire deux remarques à ce sujet.

D'abord dans certains cas de syphilis (surtout chez les tertiaires) la nature de la réaction ne se laisse pas influencer quelque soit le traitement institué (1)

Ensuite, une réaction négative n'indique pas la guérison. Car ce résultat n'est que rarement définitif; très souvent la réaction redevient plus ou moins rapidement positive dans la suite.

**Dosage de la réaction.** — Il va de soi que la réaction n'est pas toujours nettement positive ou nettement négative; en d'autres termes que l'on doit nécessairement avoir des réactions douteuses.

Pour rendre dans ces cas le résultat plus net, on peut réduire la quantité d'alexine utilisée et au lieu d'ajouter aux tubes  $1/20$  de  $\text{cm}^3$  d'alexine, n'y mettre qu'  $1/30$  ou même  $1/40$  de  $\text{cm}^3$ . En effet, on admettra facilement qu'un sérum syphilitique puisse renfermer assez de substances spécifiques pour fixer  $1/40$  de  $\text{cm}^3$  d'alexine sur l'antigène employé sans être à même de dévier  $1/20$  de  $\text{cm}^3$ . Dans ces conditions, le sérum syphilitique fournira une réaction douteuse ou négative, vu que la quantité d'alexine non

---

(1) Morelle et Bruynoghe. Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique 1913.



fixée ( $1/40$  de  $\text{cm}^3$ ) suffit pour hémolyser plus ou moins complètement les globules fortement chargés d'hémoly-sine. Afin d'augmenter la sensibilité de l'épreuve de Wassermann, nous pratiquons toujours la réaction avec deux doses d'alexine  $1/20$  et  $1/40$  de  $\text{cm}^3$ .

Sormani (1) exécute le Wassermann avec une dose d'alexine telle qu'elle suffit juste pour opérer la dissolution des hématies dans le mélange antigène + sérum, s'il se produit pas trace de fixation. Cette technique très précise, est un peu compliquée et, avant d'exécuter le Wassermann, il faut préalablement déterminer très exactement la quantité d'alexine fixée par l'antigène et le sérum seuls, de même que celle qui est nécessaire pour hémolyser les globules sensibilisés.

Quant aux réactions fortement positives, on peut en doser le degré d'après des procédés assez différents. Sormani diminue la dose d'antigène. Il met dans une série de tubes  $0,2 \text{ cm}^3$  de sérum inactivé +  $1/20$  de  $\text{cm}^3$  d'alexine + des doses décroissantes d'antigène syphilitique  $1 - 0,8 - 0,6 - 0,4 \text{ cm}^3$ , etc.

La dose d'extrait nécessaire pour obtenir une réaction positive indique le degré de la réaction. Ainsi le sérum qui fournit un Wassermann positif avec  $0,2 \text{ cm}^3$  d'antigène, l'est plus fortement que celui qui ne donne ce résultat qu'avec  $0,8 \text{ cm}^3$  d'extrait.

Nous dosons l'intensité de la réaction en ajoutant à la dose ordinaire d'antigène ( $1 \text{ cm}^3$  antigène dilué) et d'alexine ( $1/20 \text{ cm}^3$ ) des doses décroissantes du sérum à examiner  $0,2 - 0,1 - 0,05 - 0,025 - 0,0125 - 0,0062 \text{ cm}^3$  etc. La plus petite dose de sérum qui suffit pour donner une réaction positive, indique l'intensité du Wassermann fourni par le sérum.

---

(1) *Sormani*. Zeitschrift für Immunitätsforsch. Bd. XII. H. 2.

Disons encore que l'on peut doser l'intensité de la réaction en modifiant la dose d'alexine. Le sérum, par exemple, qui peut fixer deux doses d'alexine ( $0.1 \text{ cm}^3$ ) est à considérer comme présentant une réaction plus fortement positive qu'un autre, qui, dans les mêmes conditions, ne dévie que  $1/20$  de  $\text{cm}^3$  de complément.

Les résultats de ces divers procédés de dosage se correspondent assez exactement et on pourrait donc indistinctement employer l'un ou l'autre. Nous (1) préférons toutefois le procédé avec les doses décroissantes de sérum parce qu'il permet des déterminations quantitatives très exactes et que ensuite il admet plus de graduations dans l'intensité que les deux autres méthodes. Nous pouvons ajouter que les indications ainsi obtenues sont généralement conformes aux données cliniques et qu'elles permettent de poursuivre fort exactement les modifications opérées dans le sérum sous l'influence du traitement.

**Méthodes simplifiées.** — La technique de la réaction de Wassermann, telle que nous venons de l'exposer, est assez compliquée. Aussi n'y a-t-il rien d'étonnant que l'on ait proposé diverses autres méthodes pour simplifier la technique et quelquefois pour augmenter la sensibilité de la réaction.

A notre avis, aucune de ces méthodes ne vaut la méthode décrite et nous croyons que leurs résultats peuvent tout au plus venir corroborer les indications de la réaction de Wassermann.

Dans les méthodes simplifiées, on remplace l'un ou l'autre élément indispensable par l'élément correspondant renfermé dans le sérum du malade.

a) **La méthode de Stern** (2) — On remplace ici l'alexine de cobaye par le complément contenu dans le sérum humain.

---

(1) *Morelle et Bruynoghe*. Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique 1913.

(2) *Stern*. Berl. Klin. Wochenschr. 1908, n. 32.

On mélange 0,5 cm<sup>3</sup> d'antigène dilué, comme nous l'avons indiqué plus haut, et 0,2 cm<sup>3</sup> de sérum à examiner frais. Voici le schéma de la réaction.

0,5 extr. dilué	0,5 extr. dilué	0,5 extr. dilué	0	0	0
+0,2 cm	+0,2 cm <sup>3</sup>	+0,2 cm <sup>3</sup>	0,2 cm <sup>3</sup>	0,2 cm <sup>3</sup>	0,2 cm <sup>3</sup>
sér. frais	sér. sûrem.	sér. à	sérum	sérum	sér. à
sûrem.	norm.	examiner	syph.	normal	examiner
syph.	frais	frais	frais	frais	frais
+0,8 cm <sup>3</sup>	+0,8 cm <sup>3</sup>	+0,8 cm <sup>3</sup>	+1,3 cm <sup>3</sup>	+1,3 cm <sup>3</sup>	+1,3 cm <sup>3</sup>
aq. ph.	aq. ph.	aq. ph.	aq. ph.	aq. ph.	aq. ph.

Après une heure d'étuve, on y ajoute le système hémolytique constitué de 1/2 cm<sup>3</sup> de globules dilués 1 : 20 dans de l'eau physiologique + 1/2 cm<sup>3</sup> d'hémolysine diluée de façon à renfermer par 1/2 cm<sup>3</sup> au moins dix fois le titre de l'hémolysine. Cette modification dans le système hémolytique est nécessaire pour suppléer à l'insuffisance du sérum humain en alexine.

La réaction est considérée comme achevée quand les tubes-contrôle présentent de l'hémolyse (2, 4, 5, 6).

D'après Stern, sa méthode ne constitue pas uniquement une simplification de la réaction de Wasserman, elle rend celle-ci en outre plus sensible. La technique de Stern donne en effet un pourcentage de résultats positifs plus considérable; ce qui est à attribuer au fait que l'on exécute la réaction avec une plus petite quantité d'alexine que dans la méthode ordinaire et que ensuite on y utilise du sérum non inactivé pouvant par conséquent renfermer des substances déviantes non spécifiques. Il en résulte que ce que l'on gagne dans la technique de Stern en sensibilité, on le perd en spécificité.

Cette méthode n'est donc à employer que pour vérifier les résultats obtenus avec la technique ordinaire.

b) Méthode de Bauer (1). — On remplace ici l'hémolysine artificielle par les hémolysines naturelles contenues dans le sérum humain. On ajoute donc simplement aux tubes après une heure d'étuve à 37° des globules de mouton non chargés d'hémolysine.

(1) Bauer. Deutsche méd. Wochenschr. 1908 n° 16.

Les résultats de cette méthode ne sont pas toujours valables vu que l'action anticomplémentaire de l'extrait ou du sérum ou des deux est souvent suffisante pour empêcher l'hémolyse des globules sensibilisés uniquement avec les hémolysines naturelles du sérum humain. Ajoutons à cela que quantité de sérums ne peuvent pas être examinés d'après cette technique parce qu'ils ne renferment pas d'hémolysines naturelles (les sérums des nouveaux nés, des nourissons et quelquefois des adultes).

c) **La méthode de Hecht (1)** — On utilise ici l'alexine et les hémolysines naturelles du sérum humain. Les remarques que nous avons faites pour les deux méthodes précédentes s'appliquent simultanément à celle-ci.

c) **La méthode de Noguchi (2)**. — Dans le but d'opérer avec des quantités très précises d'hémolysines et d'éviter l'action de celles que contient le sérum humain (pour les globules de mouton), Noguchi a proposé de remplacer le système hémolytique ordinaire (globules de mouton + hémolysine pour globules de mouton), par le système constitué de globules humains + hémolysine correspondante.

Ceci n'est pas à considérer comme une simplification, puisqu'on se procure bien plus difficilement les globules humains que ceux du mouton. Ensuite, cette façon d'opérer ne nous semble pas à l'abri de toute critique. En effet, en inoculant des globules humains dans le but de préparer l'hémolysine anti-humaine, on injecte toujours, malgré le lavage des hématies, de petites quantités de sérum. Il se forme par conséquent, outre l'hémolysine, de l'antisérum humain. En ajoutant le système hémolytique, il peut se produire une sensibilisation plus ou moins importante du sérum humain et par conséquent une déviation d'une certaine quantité d'alexine. Disons toutefois que cette éventualité peut aussi se présenter jusqu'à un certain point avec la technique ordinaire. Évidemment il ne s'agit pas alors d'une sensibilisation du sérum humain, mais d'une sensibilisation du sérum de mouton (encore contenu dans les globules du système hémolytique) par l'hémolysine correspondante renfermant éventuellement de l'antisérum.

d) **La méthode de Von Dugern (3)**. On défibrine un peu de sang humain et l'on met dans un tube une goutte de ce sang défibriné + une goutte d'extrait alcoolique + un petit papier chargé d'une quantité déterminée de sérum de cobaye (sérum desséché) + une petite quantité d'eau physiologique. Après une heure de contact à 37° on ajoute aux

---

(1) *Hecht*. Wiener klin. Wochenschr. 1908 n° 50.

(2) *Noguchi*. Journal of exper. med. 1909 Bd. 11.

(3) *Von Dugern*. Münch. med. Wochenschr. 1910 page 507.

tubes un petit papier chargé d'hémolysine. L'épreuve de contrôle comporte le même mélange, le tube ne renfermant pas d'extrait. Tous les produits nécessaires pour exécuter cette méthode se trouvent dans le commerce. Il nous paraît superflu d'insister sur le peu de valeur d'une semblable technique. Les causes d'erreur sont trop multiples pour les mentionner toutes en détail.

e) **La méthode de Wechselsmann** (1). Cette technique est basée sur des conceptions purement théoriques. Wechselsmann pense que durant l'inactivation du sérum, le complément pourrait subir une altération partielle et se transformer en complémentotide, substance dépourvue d'activité lytique et possédant pour l'antigène sensibilisé plus d'affinité que l'alexine. Il pourrait en résulter d'après lui, dans certains cas, un manque de déviation de l'alexine, l'antigène sensibilisé se combinant avec les complémentotides et non avec l'alexine.

Dans le but d'éliminer les complémentotides, Wechselsmann ajoute au sérum inactivé une suspension de sulfate de baryum. Les complémentotides sont absorbées par le précipité du sel de baryum (centrifugation).

Cette technique constitue une complication et d'après nos observations n'augmente guère la sensibilité de la méthode. Nous avons d'ailleurs déjà exprimé notre opinion sur les complémentotides. Nous n'y revenons plus.

f) **Méthode de Karvonen.** — L'épreuve des congulinines a été appliquée au diagnostic des affections les plus diverses.

Dans le sérum de bœuf (dans celui des ruminants d'une manière générale), il existe une matière spéciale qui n'est ni un ambocepteur ni une agglutinine ni une alexine. Cette substance diffère donc complètement des produits actifs connus en immunité : elle a le pouvoir de se précipiter sur l'antigène chargé d'ambocepteur et d'alexine, cette précipitation favorisant généralement l'hémolyse.

Bordet et Gay (1) mirent cette substance spéciale du sérum de bœuf en évidence en contrôlant les expériences d'Ehrlich et Sachs (2) et de Sachs et Bauer (3) sur l'hémolyse des globules de cobaye en présence de sérum de cheval additionné de sérum de bœuf.

L'école allemande avait constaté que les globules de cobaye restent intacts dans le sérum frais de cheval, et qu'ils subissent rapidement l'hémolyse quand on ajoute au mélange précité, du sérum de bœuf

---

(1) *Wechselsmann. Zeitschr. l'Immunitäts f.* 1909. Bd, 3.

(1) *Bordet et Gay. Ann. Inst. Pasteur* 1906.

(2) *Ehrlich et Sachs. Berlin. klin. Wochenschr.* 1902, n° 21.

(3) *Sachs et Bauer. Arb. a. d. k. Inst. f. exper. Therapie*, 1907.

chauffé à 56° durant une demi-heure. Le sérum de bœuf intervient donc ici, au moins apparemment, comme ambocepteur.

Mais, si au lieu de mettre les globules dans le mélange des deux sérums, on les met d'abord en contact avec le sérum de bœuf, pour les porter ensuite, après des centrifugations et des lavages destinés à éliminer le sérum de bœuf, dans du sérum frais de cheval, l'hémolyse ne se produit pas. Les choses semblent donc se passer comme si l'ambocepteur de bœuf exigeait pour se fixer sur les globules, que l'alexine de cheval fût présente. En d'autres termes l'ambocepteur de bœuf ne peut se fixer sur les globules de cobaye qu'à condition que son groupement complémentophile ait satisfait son affinité pour l'alexine.

Bordet et Gay, en reprenant cette question, arrivèrent à des conclusions toutes différentes.

D'abord, ils purent démontrer que le serum de cheval renferme un ambocepteur pour les globules de cobaye et que le défaut d'hémolyse dans le sérum frais de cheval ne provient pas du manque d'ambocepteur, mais du peu d'activité de l'alexine de cheval.

Ensuite, que le sérum de bœuf chauffé à 56° n'intervient pas à titre de sensibilisateur mais par l'intermédiaire de sa substance spéciale, la conglutinine, encore appelée colloïde de bœuf. Cette dernière se précipite sur les globules de cobaye sensibilisés et chargés d'alexine, elle produit leur agglomération et ultérieurement leur dissolution. Cette conglutination peut se faire sur d'autres antigènes (1) que les globules de cobaye pourvu que les deux conditions précitées soient réalisées. Nous devons toutefois ajouter que d'après nos recherches (2) la nature de l'alexine employée peut avoir une influence des plus nettes sur la réaction; ce qui semble indiquer que le mécanisme de la conglutination est peut-être plus compliqué qu'on ne le croit.

Ainsi quand on prend des globules de mouton peu ou fortement sensibilisés d'hémolysine spécifique + des doses variables d'alexine de cobaye, et que l'on ajoute à ces tubes 0,2 cm<sup>3</sup> de sérum de bœuf chauffé à 56°, il ne se produit pas de conglutination.

Si on prend par contre ces mêmes globules ou des globules de cobaye + 0,2 de cm<sup>3</sup> de sérum frais de cheval + 0,2 de sérum de bœuf, la

---

(1) *Streng*. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 1 et 2 et *Centralbl. f. Bakt.* Bd. 50-1909.

*Sauli*. Zeitschr. f. Imm. f. Bd. IX. H<sup>3</sup>

*Gengou*. Ann. de l'Inst. Past. 1910.

(2) *Bruynoghe*. Handelingen van het 17<sup>de</sup> Congres van Genees- en Natuurkunde 1913.



réaction apparaît très nettement ainsi qu'elle a été décrite par Bordet et Gay.

Pour appliquer la congglutination à l'épreuve de la réaction de Wassermann (1) voici la technique.

On mélange dans un tube 0,5 cm<sup>3</sup> d'extrait dilué + 0,2 cm<sup>3</sup> de sérum du malade inactivé à 56° durant une demi-heure + 0,3 cm<sup>3</sup> de sérum frais de cheval.

Après une heure à une heure et demie de contact à la température ordinaire, on ajoute au mélange précité 2/10 de cm<sup>3</sup> de globules de cobaye lavés, dilués à 1 : 20 dans l'eau physiologique et dix minutes plus tard 0,3 cm<sup>3</sup> de sérum de bœuf inactivé à 56° durant une demi-heure.

Quand l'alexine de cheval s'est fixée par l'intermédiaire du sérum du malade sur l'antigène syphilitique, les globules de cobaye sensibilisés par le sérum de cheval ne sont pas alexinés et ne subissent en conséquence pas l'action du sérum de bœuf : il n'y a pas de congglutination. Dans le cas inverse la congglutination se produit.

Comme contrôles dans la réaction de Karvonen, on peut faire la même épreuve avec du sérum normal et du sérum sûrement syphilitique.

Pour terminer, encore quelques mots sur les méthodes de diagnostic sérologique non basées sur la déviation de l'alexine.

**Méthodes basées sur la précipitation.** — 1° *La réaction de Klausner* (2). Quand on ajoute à 0,2 cm<sup>3</sup> de sérum syphilitique (frais) 0,7 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, il se produit à la température ordinaire, après 12 à 15 heures de contact, une précipitation spécifique, faisant défaut dans le sérum normal. Les résultats de cette méthode n'ont nullement la spécificité que Klausner leur attribue.

2° *La précipito-réaction de Porges* (3). On mélange dans des tubes à essai étroits 0,2 cm<sup>3</sup> d'une solution à 1 % de glychocollate de soude dans de l'eau distillée (fraichement préparée) + la même dose de sérum inactivé. Après 12 à 14 heures (température ordinaire), il se produit une pré-

---

(1) *Karvonen*. Arch. f. Dermat. und Syphilis Bd. 108.1912.

(2) *Klausner*. Wiener klin. Wochenschr. 1908 n° 7.

(3) *Porges*. Wiener klin. Wochenschr. 1908. n° 11.

cipitation formant le plus souvent à la surface du liquide un petit voile. Cette réaction manque également de spécificité et fait bien souvent défaut chez les syphilitiques.

Hermann et Perutz (1) ont modifié quelque peu cette méthode. Ils mélangent :

1) 0,4 cm<sup>3</sup> de sérum à examiner inactivé à 56° durant une demi-heure. Ce sérum doit être frais (recueilli depuis peu de temps) et dépourvu d'hémoglobine.

2) 0,2 cm<sup>3</sup> d'une solution (eau distillée) à 2 % de glychocollate de soude (Merck).

3) 0,2 cm<sup>3</sup> d'une dilution 1 : 19 (eau distillée) de la solution mère suivante.

glychocollate de soude	2 grs.
cholestérine	0,4 grs
Alcool à 95 %	100 cm <sup>3</sup> .

Dans le mélange en question, il se produit à la température ordinaire après 12 à 15 heures, un précipité spécifique c'est-à-dire ne se formant que pour autant que le sérum provient d'une personne atteinte de syphilis. Thomsen et Boas (2) ont vérifié la valeur de cette méthode et ils lui ont attribué également une certaine spécificité.

### 3° La précipito-réaction de Meinicke (3).

On ajoute à 0.2 cm<sup>3</sup> de sérum humain 0,8 cm<sup>3</sup> de l'extrait alcoolique d'organe; le mélange, après avoir été agité, est laissé toute la nuit à 37°. Le lendemain il existe un précipité plus ou moins abondant. Pour voir s'il s'agit d'un précipité syphilitique ou non, on ajoute de la solution saline (1 cm<sup>3</sup>) d'une concentration préalablement dosée (1,6 % à 2,6 %) de sorte que le précipité fourni par du sérum normal soit complètement dissous dans la solution en question après une heure de séjour à 37°. En cas de

---

(1) *Hermann et Perutz*, Med. Klin. 1911, n° 2.

(2) *Thomsen et Boas*. Comm. de l'Inst. séroth. danois. 1913.

(3) *Meinicke*. Münch. mediz. Wochenschr. 1917.

sérum syphilitique, ce précipité ne subit pas de dissolution ou ne subit qu'une dissolution partielle.

Cette technique est très simple, elle ne nécessite aucun sérum animal, ni sérum de cobaye, ni hémolysine, ni globules. Les sérum examinés d'après cette technique doivent toutefois être transparents sinon la méthode n'est pas applicable.

D'après Lesser (1) cette réaction vaut au point de vue de la spécificité la méthode de Wassermann.

Il existe encore d'autres méthodes basées sur la précipitation mais leur description nous entrainerait trop loin.

4° *La meïostagmine-réaction.* — Cette méthode est basée sur la détermination de la tension superficielle des liquides. D'après Ascoli, (2) il se produit dans le mélange sérum + antigène correspondant, bien entendu quand le mélange est opéré suivant certaines proportions, une diminution de la tension superficielle, ce qui se manifeste par le fait qu'un volume déterminé du mélange en question fournit un plus grand nombre de gouttes qu'un volume correspondant d'un des liquides du mélange additionné soit d'eau ou d'un antigène non spécifique. On utilise pour cette détermination le stalagmomètre de Traube.

Cet appareil se compose :

1° d'une surface d'écoulement. Celle-ci doit être maintenue dans un parfait état de propreté.

2° d'un tube capillaire coudé.

3° d'un tube portant au milieu une partie renflée sous forme de boule. Ce tube présente au-dessus et en-dessous de la partie renflée une marque et des divisions.

Pour déterminer la tension d'un liquide, on compte le nombre de gouttes que ce dernier fournit pour le volume du stalagmomètre de la marque A à la marque B.

---

(1) Lesser. Deutsche med. Wochenschr. 1918

(2) Ascoli. Biochimica, an. I. Fasc. XI.

Comme la première goutte qui se forme ne correspond pas toujours au trait A et la dernière au trait B, on remplit le stalagmomètre jusqu'au dessus du trait A. Puis on laisse couler le liquide et on commence à compter les gouttes dès qu'elles proviennent du liquide contenu entre les marques A et B. On prend soin de noter exactement la division marquée par le liquide quand la première goutte se forme. On fait la même chose pour la dernière.

Voici quelques explications complémentaires :

1<sup>er</sup> cas. On a rempli le stalagmomètre jusqu'au dessus du trait A. On constate, par exemple, que quand le liquide arrive au trait A, il se forme juste une goutte à la surface d'écoulement. On compte le nombre de gouttes que le liquide fournit avant d'atteindre le trait B, par exemple, 50 gouttes et six divisions.

Pour ramener les quelques divisions en fraction de goutte, on détermine le nombre de divisions qu'il faut pour une goutte. Admettons qu'il en faille 18. Dans ce cas, on peut dire que le liquide en question fournit pour le volume du stalagmomètre 50 gouttes et six divisions ou 50 gouttes et un tiers de goutte.

2<sup>d</sup> cas. Si la première goutte, au lieu de correspondre à la marque A, commence à se former quand le liquide se trouve encore à trois divisions au dessus de la marque A, il faudra déduire ces trois divisions du nombre de gouttes obtenu 50 gouttes et neuf divisions — 3 divisions = 50 gouttes et six divisions.

Ci-après la technique à suivre pour exécuter la meiostagmine-reaction (1).

On prend 1 cm<sup>3</sup> du sérum à examiner et on y ajoute 19 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique. On met dans un tube 9 cm<sup>3</sup> de cette dilution + 1 cm<sup>3</sup> d'antigène dilué (avec de l'eau distillée).

---

(1) *Izar. Biochimica*, an. I — Fasc. XII.

*Izar et Usuelli. Z. f. Immunitäts f. Bd. 6 — 1910.*

La dilution à employer varie avec les extraits d'un 1 : 50 à 1 : 500 et au delà. Celle-ci doit être telle qu'elle fournisse avec le sérum syphilitique une augmentation minima de deux gouttes et avec le sérum normal une modification de la tension ne comportant pas plus d'une goutte.

On peut aussi utiliser comme antigène une dilution 1 : 60 (eau distillée) d'une solution alcoolique concentrée de lécithine (Merck) (1).



Fig. 3

Comme contrôles on fait, outre les épreuves nécessaires pour établir la valeur de l'antigène dilué, l'essai suivant :

9 cm<sup>3</sup> de sérum à examiner dilué 1 : 20 + 1 cm<sup>3</sup> eau distillée.

Les deux tubes contenant respectivement :

9 cm<sup>3</sup> sérum dilué + 1 cm<sup>3</sup> antigène dilué

9 cm<sup>3</sup> » » + 1 cm<sup>3</sup> eau distillée

sont placés ou pendant 2 heures à 37° ou pendant 1 heure à 50°. On les porte alors à la température ordinaire et dès que leur contenu a pris la température ambiante, on en détermine la tension.

Pour cela, on aspire le liquide dans le stalagmomètre et on détermine le nombre de gouttes que fournit le volume contenu entre A et B.

Avant d'examiner la tension du contrôle, on doit soigneusement nettoyer l'appareil avec de l'eau distillée.

D'après notre expérience (2), on ne doit pas ajouter grande valeur à cette méthode comme procédé d'examen des sérums syphilitiques.

(1) *Fischella*. Dal Bolletino dell' Accademia Gioenia di scienze naturali in Catania, fasc. XVIII 1911.

(2) *Leconte*. Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. XXII 1912 et vol. XXII 1913.

En ce qui concerne les autres applications (1) de cette méthode, nous n'en avons pas vérifié la valeur et la littérature comporte trop peu de publications de contrôle pour qu'on puisse se prononcer nettement sur la question.

---

---

(1) *Ascoli et Izar*. Die meiotagminreaktion bei bos. geschwülsten. Münch med. Woch. 1910.

*Ascoli*. Ueber die Meiotagminreaktion bei der Maul und Klauen-seuche. Deutsche med. Wochenschr. 1910.

*Izar*. Klin. Erfahrungen mit meiotagminreaktion bei typhus tuberkulose. Echinokokkus und Ankylostomakrankheit Münch. med. Wochenschr. 1910.

*Izar*. Beitrag zur kenntnis der maltafiebers. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 11-1911.

*Vincenzie*. Sulle modificazioni della tensione superficiale nel siero in rapporto a reazioni immunitarie. Ann. dell Inst. Maragl. vol. 4, 1910.

*Levy*. La réaction meiotagminique d'Ascoli dans le Kala-Azar expérimental du chien, dans l'infection par le bacille de Friedländer le staphylocoque doré et le bacille de la tuberculose chez le lapin et le cobaye. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis 1912.



## CHAPITRE VIII.

### LA RÉACTION D'ABDERHALDEN.

#### Sommaire du chapitre VIII :

**Considérations générales,  
Applications.**

1° Méthode de la dialyse.

a) Préparation de l'antigène.

b) Le sérum.

2° Méthode optique.

#### La réaction d'Abderhalden.

**Considérations générales.** — La constitution chimique des organismes varie d'une espèce à l'autre. Si les procédés chimiques ne nous permettent pas d'établir une distinction entre les albumines du chien, par exemple, et celles d'un autre animal, les réactions biologiques en manifestent au contraire de bien évidentes. Qu'on se rappelle à ce sujet les réactions des précipitines, de la déviation de l'alexine et de l'anaphylaxie.

Les éléments constitutants de tout organisme proviennent des aliments. Ces derniers ne sont pas résorbés tels qu'ils sont ingérés. Dans le tube digestif, ils subissent toute une série de transformations pour être finalement utilisés sous forme d'éléments relativement simples. Aussitôt assimilés, ces derniers sont reconstitués par nos cellules en éléments plus complexes ne présentant plus aucun des caractères du produit d'origine et devenant donc des substances propres de l'organisme. Cette transformation nécessite une désintégration assez considérable des substances alimentaires. Le métabolisme d'une albumine donnée en une autre n'est

possible qu'en reconstituant cette dernière aux dépens d'éléments relativement simples provenant de la première. On ne saurait transformer, par exemple, une albumine de bœuf en albumine de chien sans que l'albumine de bœuf soit au préalable décomposée en produits simples et reconstituée ensuite sur l'autre type.

Ce travail de décomposition et de reconstitution constitue le phénomène complexe de la nutrition. Pour expliquer ce métabolisme, Abderhalden (1) le compare à la démolition d'une maison suivie de sa reconstruction. Le premier travail consiste à démolir l'édifice et à le réduire en éléments très simples, dans l'espèce en briques (Bausteine).

Les ouvriers réunissent ensuite les briques pour reconstruire la maison. Cette juxtaposition peut se faire diversement pour chaque maison, et leur confère ainsi une certaine spécificité. Tel est aussi le mécanisme de la nutrition normale.

Qu'advient-il maintenant des substances alimentaires administrées par voie parentérale (voies sous-cutanée ou intraveineuse) ? Elles subissent la même décomposition avant d'être utilisées par nos cellules. Mais ici la désintégration est opérée par des ferments spéciaux formés à la suite de l'administration même, ainsi que les recherches d'Abderhalden et d'autres l'ont démontré.

Ainsi, lorsqu'on injecte à un chien de l'albumine de bœuf, son sérum acquiert la propriété de décomposer l'albumine injectée en peptones, polypeptides et acides aminés. On peut mettre ce fait en évidence par le procédé de la dialyse et par celui de l'examen polarimétrique.

La même chose se présente à la suite de l'injection de sucre, de dextrine et de graisse.

Quand on administre du sucre de canne à un animal

---

(1) E. Abderhalden. *Abwehrfermente der tierischen organismus*, Berlin Springer, 1913.

par voies sous-cutanée ou intra-veineuse, il se forme dans son sang un ferment (de l'invertine) capable de le transformer en sucre interverti, constitué d'une molécule de dextrose et d'une molécule de lévulose. Ce dédoublement s'opère aussi bien in vitro.

Ainsi, lorsqu'on mélange  $0,5\text{ cm}^3$  de sérum d'un chien, injecté la veille au moyen de sucre de canne, avec  $0,5\text{ cm}^3$  d'une solution de 5 % de sucre de canne et  $7\text{ cm}^3$  d'eau physiologique, et qu'on examine le mélange au polarimètre, on constate que le pouvoir trogyre de la solution se modifie progressivement et de dextrogyre elle devient lévogyre par prédominance du pouvoir déviant du lévulose. Ce dédoublement ne s'observe pas lorsqu'on remplace dans l'expérience le sérum de l'animal injecté par du sérum normal.

L'invertine apparaît rapidement à la suite de l'injection de la solution sucrée, et l'on peut en déceler déjà quelques minutes après l'administration. A la suite de l'injection de lactose et de dextrine, il se forme des ferments analogues. Il ne faut toutefois pas en conclure qu'il s'agit d'un phénomène général et qu'un dissacharide quelconque injecté à l'animal doit forcément amener la production de ferments. L'injection de raffinose n'en produit pas.

Tous ces ferments ne sont pas rigoureusement spécifiques. Ainsi, celui qui se produit à la suite de l'injection de lactose, surtout quand l'administration est peu massive, peut aussi dédoubler le sucre de canne. La réciproque est également vraie.

A la suite de l'injection de graisses, il se produit une augmentation du pouvoir saponifiant du sérum.

De toutes ces recherches, il résulte que l'organisme jouit de la propriété de réagir contre l'introduction de toute substance étrangère par la formation de ferments opérant la désassimilation des produits injectés. Ces ferments complètent en quelque sorte les phénomènes de la digestion

et contribuent à assurer une constitution chimique spécifique à notre organisme.

Il n'est pas impossible que des substances autres que les aliments puissent produire des ferments dans notre organisme.

Avant les travaux de Weinland et d'Abderhalden, on croyait que l'injection de sucre et de graisse ne produisait aucune substance nouvelle dans le sérum de l'animal en expérience. On n'avait pas découvert les ferments formés dans ces conditions, parce qu'on avait exclusivement examiné ces sérums au point de vue des anticorps connus dans l'immunité. On avait oublié d'appliquer dans ces recherches les méthodes chimiques et physico-chimiques. Les découvertes d'Abderhalden ont ouvert tout un champ nouveau à l'investigation de bien des questions médicales.

Peut-être se forme-t-il à la suite de l'administration de certains médicaments, des ferments analogues qui pourraient produire, par exemple, telles dissociations que le sérum d'un homme normal ne saurait opérer ? Peut-être les accoutumances que l'organisme peut contracter pour des substances médicamenteuses pourront-elles s'expliquer par ce mécanisme ?

Il s'agit évidemment là d'hypothèses. Jusqu'à nouvel ordre, nous ne pouvons admettre d'autres ferments que ceux dont l'existence a été expérimentalement démontrée.

Outre les ferments opérant la désassimilation des substances étrangères introduites dans notre organisme, nous devons encore signaler ceux qui peuvent se former en vue de la désintégration de certaines substances propres à notre organisme. En effet, nos divers organes ont une constitution propre. Leurs éléments constitutants ne sont pas agencés de la même façon dans le foie, le rein, la rate, le poumon, le plasma, etc. On peut même admettre que la constitution varie d'une cellule à une autre. Dans les conditions physiologiques, il existe un équilibre dans le fonctionnement des divers organes, voire des diverses cellules.

Chaque cellule et chaque organe désassimilent leurs constituants avant de les éliminer dans le plasma sanguin. Au contraire, dans les cas pathologiques, et aussi dans certains états physiologiques, il n'en est pas ainsi. De cette façon des substances de l'un ou l'autre organe peuvent passer dans le sang sans avoir subi la désassimilation voulue (Bausteine). Dans ces conditions, l'organisme réagit en produisant un ferment apte à assurer la décomposition des substances trop complexes (étrangères au plasma sanguin) introduites dans la circulation.

**Application.** — De l'avis d'Abderhalden et d'autres, les ferments de cet ordre sont spécifiques et offrent par là même un grand intérêt tant au point de vue du diagnostic que de la pathogénèse de certaines affections.

Leur recherche a été proposée comme procédé de diagnostic.

1° de la grossesse (1).

2° du cancer (1, 2)

3° de certaines maladies infectieuses (3, 4)

4° des helminthiases (5) etc.

Les auteurs allemands (6) ont utilisé la recherche de ces ferments pour élucider la pathogénèse de certaines affections entre autres les maladies mentales.

Nous n'accordons pratiquement à l'étude de ces ferments aucune importance. D'abord leur spécificité est

---

(1) *Abderhalden*. Abwehrfermente des tierschen organismus. Berlin, 1913.

(2) *Erpicum*. Bulletin de l'Ac. royale de méd. de Belgique. 1913.

(3) *Fränkel et Gumpertz*. Deutsche med. Wochenschr. 1913.

(4) *Lampé*. Deutsche med. Wochenschr. 1913.

(5) *Rubinstein et Julien*. C. r. Soc. de Biol. 1913.     "

(6) *Lampé et Papazolu*. Deutsche med. Wochenschr. 1913.

*Fausser*. Deutsche med. Wochenschr. 1912.

*Fischer*. Deutsche med. Wochenschr. 1913.

*Kafka et Pförringer*. Deutsche med. Wochenschr. 1914.

très contestée. D'après Lindstedt (1), il suffit de prolonger un peu la période d'action du sérum sur l'antigène pour que tous les sérums fournissent une réaction positive. Ensuite la technique, comme nous le verrons dans la suite, est sujette à tant de causes d'erreur que les données de ces examens perdent toute valeur.

Pour la recherche des ferments on peut utiliser la méthode de la dialyse ou la méthode optique. Nous décrirons in extenso la première et nous nous contenterons de donner quelques indications sur la seconde qui est moins employée.

**Méthode de la dialyse.** — L'albumine comme telle ne dialyse pas à travers les membranes animales, tandis que ses produits de dégradation tels que les peptones, les polypeptides et les acides aminés traversent parfaitement ces membranes.

Pour cette recherche, il faut des dialyseurs qui ne laissent pas passer les albumines et qui soient par contre parfaitement perméables pour ses produits de désassimilation.

Pour examiner les *dialyseurs* à ce double point de vue, on les soumet aux deux épreuves suivantes :

1° Imperméabilité pour les albumines. On prépare une solution albumineuse en diluant cinq centimètres cubes de blanc d'œuf dans cent centimètres cubes d'eau stérile.

On apprête les dialyseurs. Pour cela, on les met tremper durant une demi-heure dans l'eau distillée pour les soumettre ensuite à l'ébullition (eau distillée) durant trente secondes. Après

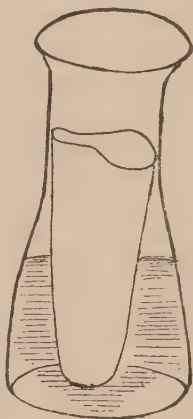


Fig. 4

---

(1) Lindstedt. Zeitschr. f. Immunitätsf. vol. 24, 1916.



quoi, on les place dans de petits vases d'Erlenmeyer. On y introduit avec une pipette stérile 2,5 centimètres cubes de la solution d'albumine (le sérum ordinaire convient aussi), en évitant bien de porter de l'albumine, ne fut-ce qu'une trace, sur le bord du dialyseur ou sur sa surface externe. Pour prévenir l'erreur qu'une telle faute de technique pourrait entraîner, Abderhalden conseille de laver soigneusement les dialyseurs dans un jet d'eau. A cet effet, on les saisit entre le pouce et l'index pour les fermer hermétiquement et prévenir ainsi l'introduction d'eau au cours du nettoyage. Cette opération nous paraît peu conciliable avec l'asepsie.

On place alors les dialyseurs dans un autre vase renfermant 20 centimètres cubes d'eau distillée. Pour prévenir l'introduction des microbes et l'évaporation d'une plus ou moins grande quantité de liquide, on recouvre le contenu du vase et celui du dialyseur d'une couche d'un demi-centimètre de toluol.

Après 16 heures d'étuve, on prélève avec une pipette dix centimètres cubes du liquide extérieur. En enfonçant la pipette, il faut bien en fermer l'extrémité supérieure pour éviter la pénétration de toluol. Cette précaution est surtout importante quand le liquide ainsi prélevé doit être soumis à la réaction avec la ninhydrine.

On ajoute alors au liquide 2,5 centimètres cubes d'une solution de soude caustique à 33 % que l'on y mélange intimement en secouant légèrement le tube. Il n'est pas permis, pour assurer le mélange du liquide et de la soude, de retourner le tube après l'avoir bouché avec le pouce. De la sorte, on peut introduire dans le dialysat des substances étrangères (sueurs). On ajoute alors au mélange 1 centimètre cube d'une solution diluée 1/500 de sulfate de cuivre, en prenant soin d'introduire ce dernier réactif en le laissant couler le long de la paroi du tube. On examine alors minutieusement la zone de contact des deux

liquides. Toute trace de coloration violette ou rouge indique la présence d'albumine dans le dialysat. Dans ce cas, la membrane doit être rejetée. Les dialyseurs imperméables aux albumines sont alors soigneusement nettoyés (une demi-heure dans un courant d'eau) et bouillis durant une demi-minute pour être soumis ensuite à l'épreuve des peptones.

2° Perméabilité pour les produits de la décomposition des albumines. Non seulement les membranes doivent être perméables pour les peptones, mais il faut encore qu'elles le soient toutes au même degré. Il suffit qu'elles ne le soient pas toutes de la même façon pour qu'on soit exposé à obtenir des résultats erronés.

Pour apprécier cette perméabilité, on met dans les dialyseurs 2,5 centimètres cubes d'une solution à 1 p. c. de peptone de soie (Höchst) (la peptone Witte convient également). Après avoir pris soin d'exécuter toutes les opérations avec la précaution voulue (voir ci-dessus), on place les dialyseurs dans les vases contenant 20 centimètres cubes d'eau distillée. Après 16 heures d'étuve, on examine le dialysat. A dix centimètres cubes de ce dernier, on ajoute 0,2 centimètre cube d'une solution de ninhydrine à 1 % (Höchst) dans l'eau distillée et un petit bâtonnet dépassant suffisamment le niveau du liquide pour en permettre l'ébullition sans perte de dialysat. On chauffe alors le tube jusqu'à ébullition que l'on maintient exactement durant une minute. On attend une demi-heure et on lit le résultat. Les membranes qui fournissent un dialysat également riche en peptones c'est-à-dire qui donnent une coloration également bleue ou violette avec la ninhydrine, sont marquées et considérées comme bonnes. Après avoir bien lavé les dialyseurs, on les fait bouillir durant une demi-minute et on les conserve dans une bouteille stérilisée renfermant de l'eau additionnée de chloroforme et de toluol et fermée à l'émeri.

**Préparation de l'antigène.** — Celle-ci doit être faite avec beaucoup de soin. On utilisera autant que possible des organes frais. On doit d'abord les bien nettoyer et les débarrasser de tout le sang qu'ils peuvent contenir. Dans ce but, on coupe l'organe en petits fragments et écarte tous les caillots de sang. Le hachis est alors lavé durant une à deux heures dans l'eau courante et ne sera soumis à l'ébullition que quand il sera devenu bien blanc. Tout le sang est alors éliminé. Le foie, le rein, la rate ne fournissent jamais de produit complètement blanc, quelle que soit la durée du lavage.

On met alors l'organe haché et lavé, dans environ cent fois son volume d'eau distillée additionné de cinq gouttes d'acide acétique glacial par litre d'eau. On le fait bouillir durant dix minutes. On déverse le tout sur un morceau de gaze. On lave l'organe ainsi bouilli durant une dizaine de minutes dans de l'eau distillée et on le fait bouillir à nouveau durant dix minutes. Cette fois l'eau distillée (même volume) n'est pas additionnée d'acide acétique. On répète les opérations indiquées ci-dessus de six à dix fois et on vérifie alors jusqu'à quel point l'organe est débarrassé de ses produits dialysables, c'est-à-dire des produits réagissant avec la ninhydrine.

Pour cela on fait bouillir l'organe avec cinq fois son volume d'eau et on examine le filtrat (cinq à dix centimètres cubes) avec 1 centimètre cube de ninhydrine à 1 %. Si cette épreuve fournit une réaction négative (pas de coloration violette), l'organe est bien préparé et on peut le conserver dans des bouteilles stérilisées contenant de l'eau, du chloroforme et du tuluol. Les bouteilles doivent être remplies au point que le bouchon vienne toucher le liquide.

La quantité d'organe nécessaire pour la réaction d'Abderhalden que nous décrirons plus loin est prélevée avec une pince bien propre et préalablement stérilisée.

Quand l'antigène doit être préparé avec des organes riches en graisse, il faut commencer par extraire ces substances au moyen du tétrachlorure de carbone, de préférence dans l'appareil Soxhlet. Les bacilles de la tuberculose doivent être soumis aux mêmes opérations pour fournir un antigène utilisable pour la réaction d'Abderhalden.

On vérifie alors la valeur de l'antigène ainsi préparé au point de vue de sa spécificité. Il faut qu'il soit uniquement désassimilé par le sérum correspondant, en d'autres termes, par exemple, que l'antigène cancéreux soit uniquement décomposé par le sérum de personnes atteintes de cancer et non par du sérum normal ou celui provenant d'une personne atteinte d'une autre affection. Ce résultat sera d'autant mieux obtenu qu'on aura éliminé avec plus de soin le tissu étranger de l'organe en question et qu'on aura par exemple mieux enlevé le tissu normal du tissu cancéreux à préparer.

Il n'est évidemment pas possible d'achever la préparation des organes en une séance. On peut interrompre cette opération à condition de protéger le tissu bouilli contre les contaminations en recouvrant le liquide d'une couche de toluol.

Si on ne prend pas cette précaution, les microbes ne tardent pas à envahir les parcelles d'organes et il faut alors un grand nombre d'ébullitions successives pour éliminer les produits dialysables formés par le développement microbien.

**Le sérum.** — Il doit remplir les trois conditions suivantes :

1° Il doit renfermer peu de substances dialysables. Pour cela, on le prélève de préférence à jeun. Les malades fortement infectés présentant de hautes fièvres, ou résorbant des épanchements, fournissent généralement un sérum relativement riche en produits réagissant avec la ninhy-

drine. Dans ces cas, plus que dans les autres, le contrôle (sérum seul) est indispensable.

2° Il ne peut pas renfermer d'hémoglobine. Le sang doit être prélevé avec des instruments stériles complètement secs. Le tube destiné à le recevoir ne peut pas renfermer une trace d'eau.

3° Il ne peut pas contenir d'éléments cellulaires, ni globules rouges, ni leucocytes. Dans ce but, on centrifuge durant quelques minutes le sérum décanté.

Pour pouvoir exécuter aisément la réaction avec les divers contrôles il faut de *quinze à vingt centimètres cubes de sang*. La réaction doit être exécutée endéans les 24 heures qui suivent le prélèvement du sang.

**Technique de la réaction.** — Quant à la *technique* à suivre pour exécuter la réaction, la voici :

Supposons qu'il s'agisse d'un diagnostic de grossesse.

On introduit dans trois vases d'Erlenmayer 20 centimètres cubes d'eau distillée stérile.

On met dans le premier vase une membrane dialysante nettoyée et stérilisée par 30 secondes d'ébullition, contenant un demi-gramme de tissu placentaire + 1,5 centimètre cube de sérum à examiner (frais).

Dans le second on place un dialyseur contenant 1,5 centimètre cube de sérum seul.

Et dans le troisième un dialyseur renfermant du tissu placentaire + 1,5 centimètre cube d'eau physiologique stérile.

Les dialyseurs ne peuvent pas être saisis avec la main. On doit les placer dans les vases avec des pinces bien propres et stérilisées.

On recouvre alors le liquide des vases comme le contenu des dialyseurs d'une couche de toluol. On place les divers vases à l'étuve à 37° durant seize heures en protégeant leur contenu contre l'évaporation. A cet effet, on recouvre les



vases d'un verre à montre bien propre ou bien on les met dans une boîte de carton fermant hermétiquement. Après seize heures d'étuve, le dialysat est examiné, et on y recherche les produits de la dégradation des organes par la réaction à la ninhydrine ou par le biuret. La première réaction est beaucoup plus employée que la dernière parce qu'elle est plus facile à exécuter et donne des résultats plus nets et plus persistants.

Ainsi, quand on exécute le biuret, il faut noter la réaction au moment de l'introduction du sulfate de cuivre, et on ne peut plus guère vérifier le résultat dans la suite. Il n'en est pas de même avec la ninhydrine, et la coloration violette qui se produit dans ces réactions positives persiste durant des heures. Disons en passant que les résultats obtenus avec ces deux réactions ne sont pas nécessairement concordants, et qu'un dialysat peut fournir une réaction forte avec la ninhydrine et faible avec le biuret. Cela dépend de la nature des produits formés par la dégradation de l'albumine de l'organe. Si le dialysat est riche en acides aminés, la ninhydrine produira une réaction forte. Par contre, celle-ci sera faible si le liquide examiné renferme surtout des peptones (dégradation moins avancée). Les résultats sont inverses dans ces conditions quand on fait le biuret.

Pour exécuter l'épreuve avec la ninhydrine, on prélève 10 centimètres cubes de dialysat en évitant bien d'aspirer du toluol dans la pipette. On verse cette quantité de liquide dans un tube à essai (verre mince et clair). On y ajoute 0,2 centimètre cube de ninhydrine à 1 % dans de l'eau distillée et un bâtonnet pour faciliter l'ébullition. Ces petits bâtonnets doivent être tout-à-fait propres et avoir été bouillis dans de l'eau distillée. On les introduit dans les tubes en les saisissant avec une pince bien propre. On ne peut pas les prendre avec la main, car on ne pourrait ainsi y faire adhérer des produits réagissant avec la ninhydrine (sueur).



On fait bouillir le contenu des tubes durant une minute, et on lit le résultat une demi-heure après cette opération. Si aucun tube ne présente de trace de coloration violette, on peut considérer la réaction comme négative, c'est-à-dire conclure à l'absence de ferments pour l'antigène employé.

Si, par contre le tube correspondant à l'épreuve : sérum + placenta fournit une coloration caractéristique, alors que les tubes contrôles sont négatifs, la réaction est à considérer comme positive et indique qu'il y a grossesse.

Il est indispensable d'exécuter au moins les contrôles que nous venons d'indiquer. Sinon on est exposé à des erreurs d'interprétation. Nous préférons y joindre encore l'une ou l'autre des épreuves de contrôle indiquées ci-dessous :

a) 1° sérum normal frais + tissu placentaire.

2° sérum normal seul.

b) 1° sérum à examiner frais (femme enceinte?) + tissu cancéreux.

2° tissu cancéreux seul.

Il arrive assez souvent que l'un ou l'autre de ces contrôles fournisse à l'épreuve de la ninhydrine une coloration violette plus ou moins accusée. Dans ces cas, il devient très difficile d'interpréter le résultat de la réaction, étant donné que l'on ne peut guère se fier à l'examen comparatif de l'intensité de la coloration pour juger du résultat ; la différence constatée pouvant provenir des variantes de la perméabilité des membranes.

Ajoutons à cela que rien ne prouve d'ailleurs que les produits dialysés proviennent de l'antigène. Il n'est pas impossible qu'ils dérivent du sérum et que l'antigène intervienne simplement pour favoriser l'autolyse sérique. De Waele (1) considère aussi la réaction d'Abderhalden comme une globinolyse (autolyse des globulines du sérum

---

(1) *De Waele, Zeitschr. für Immunitätsf.* 1914.

favorisée par l'addition d'antigène): dans cette conception il n'est plus question de ferments.

Quoiqu'il en soit, toujours est-il que les résultats obtenus avec cette réaction, comme d'ailleurs avec la méthode optique sont dépourvus de toute valeur.

Bien que nous suivions scrupuleusement la technique d'Abderhalden, nous avons obtenu des résultats tellement discordants que nous avons douté d'emblée de sa valeur. Les observations faites au cours de ces dernières années sont venues confirmer notre opinion à tel point que actuellement l'épreuve est universellement discréditée et à peu près complètement abandonnée.

**2° Méthode optique.** — Celle-ci est moins employée parce qu'elle nécessite un appareil spécial coûteux (le polarimètre) et exige des peptones difficiles à préparer. Elle est toutefois très précieuse et mieux appropriée pour déceler certains ferments que la méthode précédente. En effet, les produits mal dégradés introduits dans le plasma peuvent y arriver sous forme de peptones. Les ferments qui se forment dans ces cas peuvent être à même d'attaquer les peptones et non les produits plus complexes, à savoir les albumines. En outre, cette méthode se prête mieux aux recherches quantitatives que le procédé de la dialyse.

---

## CHAPITRE IX.

# L'ANAPHYLAXIE.

### Sommaire du chapitre IX.

**Notions générales.**

**Théorie sur la genèse de l'hypersensibilité.**

**Anti-anaphylaxie.**

**Applications.**

- 1) L'anaphylaxie au cours de la préparation des sérums.
- 2) La maladie des sérums.
- 3) La pathogénie de certains accidents.
- 4) L'anaphylaxie comme procédé de diagnostic.
- 5) Les applications à la médecine légale.

**Notions générales.** — Comme l'étymologie du mot l'indique, l'anaphylaxie est en quelque sorte le contraire de l'immunité.

Ce mot a été créé en 1902 par Richet, pour désigner le fait que des substances peu ou pas offensives pour l'organisme normal telles que les extraits d'organes, les sérums, peuvent devenir très toxiques pour l'organisme rendu hypersensible par une injection antérieure de cette même substance.

Ainsi, quand on injecte au cobaye normal une dose modérée de sérum de cheval (10 à 20 ou 30 centimètres cubes) il ne se produit aucun trouble à la suite de cette inoculation.

Il n'en est pas de même quand cet animal a déjà subi antérieurement une injection de ce sérum : il se produit alors une série de troubles des plus caractéristiques.

Le cobaye qui d'abord ne présente rien d'anormal, devient plus ou moins rapidement, après cette seconde

injection, inquiet et agité : il se gratte et présente comme une espèce de hoquet. Les manifestations ultérieures peuvent être très différentes suivant la prédominance de l'un ou de l'autre symptôme.

Tantôt l'animal présente des troubles respiratoires se compliquant d'accès convulsifs; parfois ces contractions cloniques sont tellement fortes et brusques que l'animal sursaute à chaque contraction.

D'autres fois, succède aux premières manifestations indiquées une parésie progressivement croissante, débutant habituellement par le train postérieur et envahissant ensuite toute la musculature : alors l'animal est couché sur le flanc, étendu et tout à fait flasque. Il présente de l'hypothermie. Le rythme respiratoire est aussi modifié : l'inspiration est assez ample et accompagnée d'un bruit d'inspiration, l'expiration est brève et incomplète.

Pendant ces diverses manifestations, le cobaye peut mourir plus ou moins rapidement, comme il peut se remettre plus ou moins vite au point de ne plus présenter le moindre trouble.

Les troubles anaphylactiques ne présentent pas toujours une pareille intensité. Chez quelques animaux, la période de malaise se prolonge et cette manifestation, jointe à un certain degré d'asphyxie, constitue le seul indice de leur état d'hypersensibilité.

Entre ces deux extrêmes se placent naturellement les chocs d'intensité intermédiaire.

Les manifestations anaphylactiques ne sont pas les mêmes chez les divers animaux.

Le chien présente lors de la réinjection, une diminution considérable de la pression sanguine, ce qui résulte de la distension du système circulatoire des viscères. L'animal est apathique et plus ou moins paralysé. Il vomit dans la généralité des cas ou du moins présente des envies de vomir.

Les lapins réinjectés, par voie intraveineuse, ont de la parésie, ils étendent les pattes et ils se couchent presque immédiatement en contractant une dyspnée très évidente. Ils vident généralement la vessie et le rectum. Ces manifestations peuvent disparaître après un temps plus ou moins long, d'autres fois elles augmentent en intensité et les animaux meurent alors habituellement en présentant des contractions cloniques plus ou moins répétées.

Quand la réinjection se fait par voie sous-cutanée, les troubles généraux manquent d'ordinaire : la résorption du sérum injecté se fait de plus en plus lentement à mesure que les injections se répètent, il se produit à l'endroit de l'inoculation, de l'œdème et ultérieurement une plaque d'escharre. L'ensemble de ces manifestations locales constitue le phénomène d'Arthus(1).

Les substances qui peuvent produire cet état d'hyper-sensibilité désignée par Richet sous le nom d'état anaphylactique, sont très nombreuses. D'une manière générale, elles appartiennent au groupe des substances albuminoïdes et notamment à celles qui, injectées dans l'organisme, se comportent comme des antigènes, c'est-à-dire amènent la formation d'anticorps.

Comme telles nous vous signalons les sérums, les éléments figurés du sang, les extraits d'organes, les microbes, les extraits de plantes, les produits de sécrétion des glandes et ainsi de suite.

Le phénomène essentiel de l'anaphylaxie consiste donc en ce que une première injection, loin d'immuniser l'animal, le rend au contraire beaucoup plus sensible à ce même produit.

Toutefois, cette hypersensibilité ne s'établit pas immédiatement après la première injection de substance ana-

---

(1) *Arthus et Bréton. Bull. de Soc. de Biol.* 1903.

phylactisante : il faut laisser s'écouler un certain laps de temps — en moyenne de deux à trois semaines — pour que la seconde injection produise les effets toxiques décrits ci-dessus. Il semble que l'anaphylaxie ait besoin pour se réaliser d'une sorte de période d'incubation analogue à l'incubation des maladies.

Cette période désignée sous le nom de période préanaphylactique est plus longue quand, lors de l'injection préparatoire ou hypersensibilisante, les animaux reçoivent une forte dose de sérum (1).

Quant à la dose de substance nécessaire pour créer l'hypersensibilité, elle peut être extrêmement faible : Roseneau et Anderson (2) ont réussi à hypersensibiliser des cobayes en leur injectant un dix millionième de centimètre cube de sérum de cheval.

L'inoculation sensibilisante se fait généralement dans le tissu conjonctif sous-cutané. Toutefois, il ne faut pas en conclure qu'on doit choisir cette voie pour hypersensibiliser les animaux : les injections intrapéritonéales, intra-veineuses et intracardiaques confèrent également l'anaphylaxie. Les substances azotées administrées par les voies digestives n'hypersensibilisent pas, parce que soumises à l'influence des sucs digestifs, elles subissent avant leur résorption une dégradation suffisante pour ne plus constituer pour l'organisme, des substances étrangères. Toutefois, dans certains cas, l'hypersensibilisation peut encore se faire dans ces conditions, principalement chez les animaux végétariens.

Mais si une trace de sérum suffit pour hypersensibiliser les animaux, cette quantité est insuffisante pour déclencher le choc anaphylactique chez l'animal hypersensible. A la réinjection, on doit fournir une dose assez massive de

---

(1) *Gay et Southard. Journ. of med. Res. 1907, vol. 16.*

(2) *Roseneau et Anderson. Hygienic-Laboratory. Bull. Washington. 1906.*



sérum, variable d'après la voie choisie pour la réinoculation.

La voie sous-cutanée est la moins favorable; il faut d'ordinaire plusieurs centimètres cubes de sérum pour obtenir des troubles graves.

La voie intrapéritonéale est beaucoup plus appropriée; un centimètre cube suffit dans la généralité des cas pour provoquer un choc grave, le plus souvent mortel.

Les réinoculations pratiquées par voies intraveineuse, intracardiaque ou intracérébrale constituent à ce point de vue des procédés de choix, et une fraction de centimètre cube suffit pour amener des manifestations anaphylactiques rapidement mortelles.

La réinjection, c'est-à-dire, celle qui provoque les troubles anaphylactiques doit donc être massive; tandis que l'hypersensibilisation s'obtient le mieux avec les petites doses.

Quand on tient compte de ce fait, on comprend aisément que la sensibilisation peut encore se faire avec du sérum chauffé à 100 degrés, alors que ce dernier ne peut plus déclencher de troubles chez les animaux hypersensibles. Besredka (1) pour expliquer ce fait, admettait dans le sérum, un principe sensibilisant totalement distinct du principe toxique. Comme Dörr et Russ (2) l'ont démontré, cette distinction n'est pas à faire et la chaleur exerce la même influence sur le pouvoir sensibilisant et sur le pouvoir toxique. Le premier est apparemment mieux conservé que le second parce qu'il suffit d'inoculer des doses infinitésimales de sérum pour anaphylactiser, alors qu'il faut des doses massives pour produire le choc.

Chose remarquable, la réaction anaphylactique est spécifique, c'est-à-dire que les troubles ne se présentent que

---

(1) *Besredka. Ann. Inst. Pasteur. 1907.*

(2) *Dörr et Russ. Zeitschr. für Immunitätsf. vol. II.*

quand, lors de la réinjection, on inocule le même sérum que celui qui a servi à hypersensibiliser.

Quand, lors de la réinjection, on introduit du sérum provenant d'un animal d'une autre espèce, quand, par exemple, à des cobayes rendus hypersensibles pour du sérum de cheval, on administre lors de la réinjection du sérum humain, il ne se produit que des troubles de peu d'importance qui n'ont rien de comparable aux manifestations graves qui surviennent quand on pratique la seconde injection avec le même sérum que celui qui a servi à hypersensibiliser.

Nous allons voir à l'instant comment on peut tirer profit de cette spécificité dans les recherches biologiques et notamment dans la pratique de la médecine légale.

L'autopsie des animaux ayant succombé au choc anaphylactique ne révèle guère de lésions bien spéciales sauf l'état de distension des poumons : en incisant la cage thoracique, ceux-ci ne s'affaissent pas sous l'influence de la pression atmosphérique comme il arrive chez les animaux normaux : ils se maintiennent dans l'état de forte inspiration et leurs alvéoles examinées au microscope se montrent dans un état de distension telle que ça et là leurs parois sont déchirées. Ce phénomène d'abord observé par Auer et Lewis (1), dans la suite par Biedl et Kraus (2) est dû à un spasme de la musculature des bronches, spasme qui s'établit progressivement, entravant surtout l'expiration et devenant tel au moment de la mort qu'il suffit pour empêcher totalement la sortie de l'air.

Aussi l'anaphylaxie produit-elle une véritable asphyxie. Ce fait nous permet de comprendre l'action exercée par les narcotiques et notamment par l'éther sur le choc anaphylactique. Comme Besredka (3) l'a démontré, il suffit

(1) *Auer et Lewis*. Journ. of the Americ. med. Assoc. 1909.

(2) *Biedl et Kraus*. Wiener klin. Wochenschr, 1910, n° 11.

(3) *Besredka*. Ann. de l'Institut. Pasteur 1907.

d'anesthésier les animaux à l'éther pour les mettre à l'abri du choc anaphylactique lors de la réinjection. En effet, cette anesthésie s'oppose au spasme de la musculature des bronches et prévient ainsi l'asphyxie mortelle. On peut d'ailleurs obtenir le même résultat avec le sulfate d'atropine.

La durée de l'anaphylaxie est extrêmement longue; elle est, peut-on dire, à peu près illimitée. Ainsi des cobayes rendus hypersensibles pour le sérum de cheval peuvent présenter des manifestations extrêmement graves, même mortelles, quand la réinjection, c'est-à-dire la seconde administration de sérum, se fait plus d'un an après l'inoculation qui a produit l'hypersensibilité.

Cette hypersensibilité est même transmise par hérédité aux jeunes. Cette transmission ne se fait toutefois que par l'intermédiaire des femelles hypersensibles et non par l'intermédiaire des mâles anaphylactisés.

**Théories sur la genèse de l'hypersensibilité.** — Nous dirons maintenant un mot sur les théories émises pour expliquer l'anaphylaxie.

Il n'est pas aisé de comprendre la raison d'être de cette curieuse différence entre l'injection initiale et les injections ultérieures. Que s'est-il passé chez l'animal en expérience dans cet intervalle de 12 à 15 jours qui constitue la période préanaphylactique? Pourquoi l'animal hypersensible est-il foudroyé par une dose de sérum qui, chez l'animal normal, ne produit pas le moindre trouble?

Il n'est pas possible d'expliquer le phénomène en invoquant une action accumulative, car la quantité de sérum administrée dans les deux injections ne représente qu'une fraction de la dose toxique chez l'animal ordinaire.

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer ce phénomène : elles sont beaucoup trop nombreuses pour qu'il soit possible de les exposer en détail.

Elles ont toutes ceci de commun qu'elles admettent la production d'une substance nouvelle, une espèce d'anticorps qui confère aux animaux cette hypersensibilité.

Les expériences d'anaphylaxie passive démontrent d'une manière indubitable l'existence d'un tel anticorps.

En effet, quand on saigne un animal hypersensible et qu'on injecte son sérum à un animal neuf, on rend ce dernier d'emblée hypersensible et il succombe à la suite de la réinjection en présentant des manifestations anaphylactiques évidentes.

Le rôle joué par cet anticorps est loin d'être élucidé.

Pour les uns, il forme avec les albumines de la seconde injection une combinaison très toxique (c'est la théorie de Richet (1), de Besredka (2), de Friedberger (3) et d'autres); pour les autres, il produit la décomposition des albumines fournies lors de l'injection massive et crée ainsi des substances toxiques analogues ou identiques aux peptones (c'est l'explication admise dans les théories émises par De Waele (4) et par Biedl et Kraus (5).) D'après ces auteurs, le choc anaphylactique est une espèce d'intoxication par les peptones formées aux dépens des albumines de la seconde injection. La décomposition serait opérée par des ferments formés dans l'organisme anaphylactisé à la suite de l'injection sensibilisante.

Nous devons le reconnaître, cette théorie paraît assez fondée vu que les manifestations du choc anaphylactique et celles de l'intoxication par peptones se confondent à peu de choses près. Toutefois, nous ne pouvons pas admettre cette opinion parce qu'elle ne permet pas d'expliquer les diverses particularités de l'anaphylaxie. D'abord,

---

(1) *Richet*. Ann. de l'Institut. Pasteur 1907.

(2) *Besredka*. Ann. de l'Institut. Pasteur 1907.

(3) *Friedberger*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909.

(4) *De Waele*. Bull. de l'Acad. royale de Méd. de Belgique 1907.

(5) *Biedl et Kraus*. Wiener klin. Wochenschrift 1909.

la dose de peptones formée lors de la réinjection est insuffisante pour déterminer les troubles observés durant le choc anaphylactique. Ensuite, l'antianaphylaxie qui succède à l'injection de peptones est moins durable que celle qui suit la réinoculation de sérum (1). Même, certaines manifestations qui apparemment sont complètement identiques dans les deux phénomènes, sont totalement différentes quand on les examine en détail.

Il se produit au cours du choc anaphylactique dans le sérum des animaux une diminution de l'alexine. Ce fait observé d'abord par Michaelis et Fleischmann (2), par Sleeswyk (3) et Friedberger et Hartoch (4) ensuite, est à considérer comme étant le résultat de la déviation de l'alexine *in vivo*. En effet, ainsi qu'il résulte des recherches faites dans notre laboratoire par Bessemans (5), cette diminution relève surtout, comme dans la réaction de la déviation, de la disparition du « Mittelstück » de l'alexine.

Au cours de l'intoxication peptonique, il se produit également une disparition plus ou moins marquée de l'alexine (6). Cette diminution résulte d'une réduction élective de l'« Endstück » (5).

D'après la théorie la plus récente (celle de Doerr (7)), le sérum de l'animal hypersensible est la source de l'anaphylatoxine : il devient toxique à la suite de l'absorption par l'antigène d'une ou plusieurs substances empêchantes.

A l'appui de cette théorie, Mutermilch (8) a rapporté le fait que le sérum de cobaye traité par du kaolin devient

---

(1) *Besredka, Ströbel et Jupille*. Ann. de l'Inst. Pasteur 1913.

(2) *Michaelis et Fleischmann*. Med. Klinik 1906.

(3) *Sleeswyk*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909 vol. 2.

(4) *Friedberger et Hartoch*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909, vol. 3.

(5) *Bessemans*. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913, vol. 17.

(6) *Busson et Takahashi*. Centralbl. f. Bakt. vol. 65.

(7) *Doerr* Wiener Klin. Wochenschr. 1912.

(8) *Mutermilch*. Ann. Inst. Pasteur 1913.



toxique pour ces animaux et produit, quand il est injecté par voie intraveineuse, des manifestations analogues à celles de l'anaphylaxie.

Bordet (1) est également partisan de cette théorie et il base son opinion sur ses expériences faites avec le sérum traité par la gélose comme telle ou épuisée de son azote.

A notre avis, aucune de ces trois théories ne permet d'expliquer les diverses particularités des phénomènes anaphylactiques et de nouvelles investigations sont nécessaires pour en élucider le mécanisme.

**Anti-anaphylaxie.** — Quoiqu'il en soit, les animaux qui ont survécu aux troubles anaphylactiques sont devenus insensibles pour de nouvelles inoculations et on peut leur injecter alors de fortes doses de sérum sans produire chez eux de troubles.

Cette insensibilité acquise est connue sous le nom d'anti-anaphylaxie.

On peut aussi obtenir l'anti-anaphylaxie sans provoquer le moindre trouble chez l'animal, soit en lui inoculant une dose massive de sérum (2) pendant la période dite pré-anaphylactique, c'est-à-dire dans les premiers jours qui suivent l'injection hypersensibilisante, soit en injectant à l'animal déjà hypersensible, une ou plusieurs petites doses de sérum (3) : ces toutes petites doses, tout en étant insuffisantes pour déclancher le choc anaphylactique sont cependant suffisantes pour créer l'anti-anaphylaxie.

Cette anti-anaphylaxie est en réalité une espèce de neutralisation des anticorps hypersensibilisants et elle ne résulte pas de la production d'un nouvel anticorps qui serait,

---

(1) *Bordet. C. r. de la Soc. de Biologie*, 1913.

*Bordet et Zunz. Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1914.

(2) *Besredka et Steinhardt. Ann. de l'Inst. Pasteur* 1907.

(3) *Bruynoghe. Arch. Intern. de pharmacodynamie et de thérapie*, 1909.



si l'on veut, l'anticorps de l'insensibilité ou de l'anti-anaphylaxie.

En effet, quand on injecte à un animal neuf le sérum d'un animal rendu anti-anaphylactisé ou insensible, on ne lui transmet pas cette anti-anaphylaxie mais, on le rend au contraire hypersensible et il succombe lors de l'injection massive en présentant des troubles évidents d'anaphylaxie. Aussi cette anti-anaphylaxie n'est-elle que transitoire et elle fait place à l'hypersensibilité dès que le sérum qui neutralise l'anticorps de l'hypersensibilité a été éliminé de l'organisme de l'animal; que cela se produise par évacuation ou par destruction de ce sérum, le résultat reste le même.

L'anti-anaphylaxie est également spécifique en ce sens que les animaux rendus hypersensibles au sérum de cheval, par exemple, ne peuvent obtenir l'insensibilité pour des réinjections de ce sérum qu'à la suite d'une injection de sérum de cheval. Une réinjection pratiquée avec du sérum autre, tel que le sérum humain, par exemple, ne leur enlève nullement leur hypersensibilité.

Nous rapprochons volontiers de l'anti-anaphylaxie, le phénomène connu sous le nom de tachyphylaxie (1) ou skeptophylaxie (2). Quand on injecte aux animaux par voie intraveineuse une dose non mortelle d'extrait d'organes, cette inoculation leur confère au bout de quelques minutes (15 à 20 min.) une espèce d'immunité par laquelle l'animal peut supporter impunément l'administration intraveineuse d'une dose sûrement mortelle de cet extrait ou d'un autre.

Cette immunité ne dure guère plus de 24 heures et résulte vraisemblablement de la production de substances anticoagulantes (3) qui contrecarrent l'action coagulante des extraits. On peut aussi débarrasser les extraits de cette toxicité en les mettant durant une heure au moins en contact avec du sérum d'un animal tachyphylactisé ou normal : après cette opération, l'extrait est dépourvu de toxicité c'est-à-dire d'activité coagulante. (4)

---

(1) *Champy et Gley*. C. r. soc. de Biol. 1911. T. I.

(2) *Lambert, Ancel et Bouin*. C. r. soc. de Biol. 1911. T. I.

(3) *Lambert, Bouin et Ancel*. C. r. soc. de Biol. 1911. T. II.

(4) *Gley*. C. r. soc. de Biol. 1911. T. II.

Tels sont résumés dans leurs grandes lignes les faits expérimentaux qui servent de base à tous les travaux pratiques sur l'anaphylaxie.

**Applications.** — Il est prouvé aujourd'hui que la plupart des animaux sont susceptibles d'être rendus hypersensibles et que l'homme lui-même n'échappe pas au choc anaphylactique. On conçoit dès lors aisément que cette question n'est pas sans importance au point de vue médical.

### **L'anaphylaxie au cours de la préparation des sérums.**

— Et d'abord l'anaphylaxie constitue un phénomène très gênant dans la préparation des sérums. A ce sujet, nous devons distinguer les sérums anti-infectieux et les sérums antitoxiques tels que les sérums antidiphthérique et antitétanique.

Les sérums anti-infectieux se préparent en injectant à des chevaux des doses progressivement croissantes de cultures microbiennes, soit vivantes soit tuées. Au cours de ces injections, on constate fréquemment des phénomènes anaphylactiques chez les animaux, si bien qu'on peut les voir succomber à la suite de l'inoculation d'une dose de microbes de si peu d'importance que les animaux normaux, c'est-à-dire non injectés antérieurement, n'en éprouvent guère d'inconvénients.

Nous avons eu l'occasion de constater l'importance de cette hypersensibilité, lors de la préparation du sérum antiméningococcique.

Le cheval qui, au début, supportait très bien les inoculations de méningocoques, a finalement contracté une hypersensibilité telle pour ces cultures qu'un jour l'injection d'une petite quantité l'a tué en quelques heures.

Quant aux sérums antitoxiques c'est-à-dire ceux que l'on prépare en injectant les produits de sécrétion des microbes, il est heureux de constater que l'hypersensibilité

ne se produit pas dans ces conditions, bien entendu pour autant que l'on utilise pour l'injection des chevaux, des toxines pures, c'est-à-dire bien débarrassées de leurs microbes.

On observe cependant quelquefois chez les chevaux injectés soit avec la toxine diphtérique soit avec la toxine tétanique, une espèce de sensibilité spéciale pour ces toxines, si bien qu'ils peuvent succomber à la suite de l'injection d'une petite dose de toxine, une dose qui ne représente, par exemple, qu'une fraction des doses que l'animal avait toléré antérieurement sans le moindre inconvénient.

Cette sensibilité spéciale désignée sous le nom de réaction paradoxale (1) ne peut pas être identifiée avec l'anaphylaxie ou l'hypersensibilité : on l'attribue au fait que certaines cellules chez ces chevaux ont acquis une affinité élevée pour ces toxines, si bien que ces dernières vont se fixer sur les cellules en question plutôt que de se laisser neutraliser par l'antitoxine qui peut exister en très grande quantité dans leur sérum.

Voici les preuves qui établissent que la sensibilité en question ne provient pas de l'anaphylaxie.

Les chevaux qui succombent à la suite de l'injection de l'une ou l'autre de ces toxines, à cause de la sensibilité élevée acquise au cours de leur vaccination, meurent en présentant les symptômes propres de l'intoxication en question.

Ainsi, un cheval qui meurt dans ces conditions à la suite d'une injection de toxine tétanique, présente avant de mourir tous les symptômes classiques du tétanos et notamment la raideur, les contractures et les convulsions.

Or, les troubles anaphylactiques ont ceci de particulier, que quel que soit l'antigène employé, ils sont toujours les

---

(1) *V. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1893.*

mêmes et tels qu'ils ont été décrits tout à l'heure. En d'autres mots, à supposer un animal rendu hypersensible pour des microbes, un autre pour du sérum et un troisième pour un extrait d'organe et qu'on fasse, une quinzaine de jours après leur hypersensibilisation, une injection massive, à l'un de microbes, à l'autre de sérum et enfin au troisième de l'extrait d'organe : les symptômes anaphylactiques qui se produiront à la suite de ces réinjections, seront identiques chez les trois animaux en expérience.

Une autre preuve qui nous permet de dire que la sensibilité spéciale aux toxines n'est pas à identifier avec l'hypersensibilité, c'est que le sérum de ces chevaux anormalement sensibles, ne communique pas aux animaux neufs, quand on leur en injecte, de l'hypersensibilité pour ces toxines mais leur confère au contraire de l'immunité antitoxique. Or, nous avons déjà vu que le sang du cobaye hypersensible, injecté au cobaye normal, confère à ce dernier la même hypersensibilité. Les expériences d'anaphylaxie passive ont nettement établi ce fait.

**La maladie du sérum.** — Comme nous venons de le dire, l'hypersensibilité peut également exister chez l'homme et l'ensemble des manifestations morbides qui en résultent sont connues sous le nom de maladie sérique ou du sérum (1).

Les troubles peuvent survenir déjà après la première injection de sérum, généralement 10 à 12 jours après l'inoculation. A ce moment, l'hypersensibilisation est obtenue et l'organisme possédant encore assez de sérum hétérogène, les manifestations sériques se présentent. De l'avis de Netter (2), de Pierre-Louis Marie (3) et d'autres, les troubles sériques peuvent aussi survenir à la suite de l'injection répétée de sérum homologue.

---

(1) v. Pirquet et Schick. Die Serumkrankheit. 1905.

(2) Netter. C. R. de la Soc. de Biologie. 1915.

(3) Pierre-Louis Marie. C. R. de la Soc. de Biologie 1916.

Les troubles anaphylactiques sont plus fréquents chez les personnes qui subissent plusieurs injections de sérum. Il faut distinguer ici plusieurs cas.

Tantôt la seconde injection se fait avant que l'organisme soit devenu hypersensible, c'est-à-dire pendant la période préanaphylactique. Les manifestations sériques, si elles se présentent, surviennent 10 à 12 jours après la première inoculation. D'autres fois, la seconde administration de sérum se fait à un moment où l'hypersensibilité est établie; dans ces conditions les manifestations anaphylactiques sont immédiates et elles peuvent présenter une certaine gravité.

On a quelquefois constaté des réactions immédiates chez des personnes qui n'avaient pas subi antérieurement d'injections de sérum. Dans ces cas, on doit admettre que l'hypersensibilisation a été obtenue d'une autre façon soit par résorption d'albumine étrangère (non dégradée par les sucs digestifs) par le tube digestif, soit par hérédité. Ces cas sont très rares.

Enfin la seconde injection peut être très espacée de la première et se faire à un moment où l'hypersensibilité de l'organisme a complètement disparu. Alors, la réaction est généralement accélérée, et, au lieu de survenir une douzaine de jours après l'injection du sérum, elle peut se présenter dans les 3 ou 4 premiers jours qui suivent l'intervention. En conséquence la période préanaphylactique est bien plus courte quand l'organisme a été antérieurement hypersensible. Ce fait est à rapprocher des constatations de von Dungern (1) concernant la production des anticorps. Les animaux neufs inoculés dans le but de produire un anticorps quelconque, ne fournissent du sérum actif que 8 à 10 jours après l'injection de l'antigène. Il n'en est pas de même pour les animaux qui ont produit

---

(1) von Dungern. Die beschleunigte Precipitinenbildung sera Fischer 1903.

antérieurement cet anticorps. Une réinjection pratiquée à un moment où leur sérum est devenu complètement inactif, fait réapparaître les anticorps en 2 ou 3 jours.

Quant aux manifestations sériques elles sont très variables tant au point de vue de leur intensité qu'au point de vue de leur nature.

Tantôt il s'agit d'une réaction locale au niveau de la piqure : la peau rougit et en quelques minutes une tuméfaction se forme et augmente avec une extraordinaire rapidité; la région devient alors très douloureuse.

Tantôt on observe de l'urticaire généralisée avec çà et là des placards érythémateux pâlisant au centre et envahissant par la périphérie, et prenant de ce chef, l'aspect de roues (érythème marginé aberrant de Marfan).

D'autres fois, on assiste à l'éclosion de phénomènes douloureux siégeant, tantôt au niveau des articulations, tantôt au niveau des masses musculaires; ces phénomènes sont toujours fort pénibles et ils peuvent arracher des cris aux malades les plus courageux.

Tantôt, rarement heureusement, on assiste à l'éclosion d'accidents généraux évoluant pour leur propre compte ou accompagnant le plus souvent une réaction locale.

Ces accidents généraux peuvent être fugaces et bénins : le malade est agité pendant quelques heures, il a de la fièvre accompagnée d'un certain degré de malaise, mais au bout de quelques heures le tout rentre dans l'ordre.

Ces accidents sont quelquefois plus sérieux : on voit survenir alors des nausées, des vomissements, des douleurs généralisées extrêmement vives, une dyspnée intense et des altérations très impressionnantes du rythme cardiaque.

Malgré l'apparente gravité de ces manifestations, la guérison survient presque toujours au bout de 2 à 3 jours.

La mort ne survient qu'exceptionnellement et encore ne faut-il pas toujours, l'attribuer à l'anaphylaxie vu qu'il



s'agit presque toujours de malades fortement intoxiqués ou infectés, chez lesquels une mort brusque peut survenir sans qu'il y ait eu injection de sérum.

Si les accidents anaphylactiques qui surviennent chez l'homme à la suite d'injections de sérum, sont le plus souvent sans grande gravité, il ne faut pas en conclure que l'homme est moins sensible à ces manifestations que les animaux, car le caractère bénin de ces accidents chez l'homme s'explique aisément quand on tient compte de ces quelques considérations :

1° chez l'homme, les injections sont habituellement espacées de peu de jours et on ne pratique que rarement une réinjection après une période suffisante pour que l'hypersensibilité ait pu s'établir dans toute son ampleur.

2° les réinjections se font presque toujours par voie sous-cutanée. Or, comme nous l'avons dit déjà, cette voie est peu favorable pour déclancher des troubles anaphylactiques graves.

3° les doses de sérum fournies lors de la réinjection chez l'homme sont toujours, relativement au poids, très inférieures à celles administrées aux cobayes lors de l'injection d'épreuve, c'est-à-dire lors de leur seconde injection.

Dès qu'on se fut rendu compte de la cause réelle des troubles qui se présentaient chez l'homme après l'injection des sérums thérapeutiques, on s'est évidemment attaché à rechercher des procédés permettant d'entraver l'apparition de ces accidents.

De nombreux moyens ont été préconisés. Si la plupart d'entre eux ont donné des résultats expérimentaux intéressants, ils n'ont cependant pas fourni ce que l'on espérait d'eux, dès qu'on a tenté de les utiliser en pratique humaine.

D'une manière générale, il existe deux sortes de procédés pour lutter contre les accidents anaphylactiques.

Le premier consiste à modifier par des moyens divers

la substance à injecter et à ce sujet nous signalons le chauffage des sérums thérapeutiques.

Toutes les constatations s'accordent pour affirmer que le chauffage du sérum à 56° durant plusieurs heures réduit notablement la toxicité anaphylactique des sérums et c'est vraisemblablement en grande partie, grâce à cette précaution que les sérums préparés en Belgique et en France sont moins toxiques que les sérums allemands et que les accidents attribuables aux injections de sérum sont beaucoup moins graves et moins fréquents chez nous que chez eux.

Un autre moyen pour entraver l'apparition des accidents anaphylactiques consiste dans la production de l'anti-anaphylaxie et à ce sujet la méthode préconisée par Besredka est très intéressante.

Comme nous l'avons dit en traitant de l'anti-anaphylaxie en général, on peut produire cette insensibilité sans provoquer le moindre choc anaphylactique, soit en faisant une injection massive de sérum pendant la période dite pré-anaphylactique, soit en faisant une ou plusieurs injections de toutes petites doses de sérum une fois que l'hypersensibilité est déjà établie.

Besredka (1) a préconisé ce dernier procédé dans la pratique médicale, l'autre procédé n'étant pas utilisable, vu que l'insensibilité acquise n'est pas permanente et qu'elle fait place après un temps plus ou moins long à l'hypersensibilité.

En conséquence, chaque fois que l'on se trouve devant un malade qui peut être hypersensible, et cela parce qu'il a reçu antérieurement des injections de sérum, on peut, quand il s'agit de lui faire une nouvelle injection de sérum, produire d'abord chez lui l'anti-anaphylaxie en lui inoculant, une ou plusieurs petites doses de ce même sérum.

---

(1) *Besredka*. C. R. Soc. de Biol. 1907.

Quoique dans la pratique ce procédé ne met pas toujours le malade complètement à l'abri des accidents sériques, il peut être utile de faire précéder les injections intra-veineuses massives chez les malade hypersensibles, d'une ou de plusieurs inoculations désensibilisantes. Ainsi on se met au moins à l'abri des accidents graves. (1)

Enfin pour éviter plus sûrement encore les troubles sériques, Ascoli (2) a conseillé de préparer des sérums thérapeutiques en injectant des animaux d'espèces différentes.

Étant donné la spécificité des accidents anaphylactiques et des manifestations sériques, on peut aisément éviter ces troubles en administrant aux malades hypersensibles qui doivent subir une nouvelle injection de sérum, un sérum thérapeutique d'une autre provenance, c'est-à-dire préparé chez un animal d'une autre espèce que celui qui a été utilisé pour la production du premier sérum.

Ainsi, par exemple, chez un malade devenu hypersensible pour le sérum de cheval, on utiliserait pour une injection ultérieure, du sérum préparé chez la chèvre.

Netter (3) recommande le chlorure de calcium en ingestion à raison de 1 gr par jour pour prévenir les accidents sériques. Ce sel exerce une action anticomplémentaire très accusée et s'oppose ainsi à la fixation de l'alexine sur le sérum injecté (sérum sensibilisé par les anticorps formés à la suite de la première administration). L'efficacité de ces sels nous paraît très douteuse, étant donné qu'il n'est nullement démontré que l'alexine joue un rôle dans la production du poison anaphylactique (4).

---

(1) Mongour. C. R. Soc. de Biol. 1912.

(2) Ascoli. Zeitschr. f. Immunitätsf. 1910.

(3) Netter. C. R. Soc. de Biol. 1906.

(4) Arm. Delille. C. R. Soc. de Biol. 1912.

**Pathogénie de certains accidents.** — En troisième lieu, l'anaphylaxie intervient dans la pathogénie d'un certain nombre d'accidents morbides. Comme tels sont à citer les idiosyncrasies pour certains aliments et certains médicaments, les accès d'éclampsie, la fièvre des foins, l'échinococcose (troubles survenant lors de la rupture des kystes), etc.

Certaines personnes présentent des troubles parfois sérieux lorsqu'elles ingèrent un aliment déterminé. Le fait est surtout connu pour les crustacés et les mollusques.

Parmi les aliments, les moules sont en général le moins bien supportées. Chez les personnes hypersensibles aux moules, on voit survenir, à chaque absorption nouvelle de cet aliment, des accidents tout-à fait caractéristiques.

Quelques heures après le repas, il se produit chez ces sujets un malaise général accompagné de sensations d'oppression et de nausées; puis surviennent des vomissements, de la diarrhée, des modifications de la température et du pouls; en même temps éclate un exanthème à allure d'urticaire.

Des accidents analogues peuvent être causés par l'absorption d'autres aliments tels que les poissons, les œufs et même le lait.

Tous ces accidents proviennent d'autant plus vraisemblablement de l'anaphylaxie que l'on réalise facilement celle-ci avec ces produits dans les conditions expérimentales et qu'il est expérimentalement établi qu'il est possible de réaliser l'hypersensibilité par les voies digestives.

Quand le chimisme gastro-intestinal est tout à fait normal, l'anaphylaxie ne s'obtient pas; mais s'il survient une altération quelconque dans le fonctionnement du tube digestif, une certaine quantité de ces aliments passe intacte à travers l'intestin grêle et arrive dans le gros intestin et peut y produire ses effets hypersensibilisants.

L'anaphylaxie une fois établie, les manifestations d'hyper-

sensibilité se produiront chaque fois que ces aliments seront ingérés.

Des faits du même genre surviennent quelquefois à la suite de l'usage de certains médicaments (l'antipyrine, la quinine, l'aspirine).

Parmi les affections, c'est pour l'éclampsie que le rôle de l'anaphylaxie, paraît le plus vraisemblable.

D'après Gozony et Wiesinger (1), le sérum des femmes éclamptiques injecté aux cobayes leur confère de l'hypersensibilité pour le tissu placentaire.

D'après cette conception, l'anaphylaxie résulterait d'une hypersensibilisation de l'organisme de la femme pour le tissu placentaire, et les troubles seraient la conséquence du choc anaphylactique déclenché lors d'une résorption plus massive de ce tissu.

Quoi qu'il en soit de cette théorie, il est intéressant de faire remarquer que les troubles éclamptiques ont beaucoup d'analogie avec les manifestations anaphylactiques et que d'autre part la narcose exerce sur l'anaphylaxie comme sur l'éclampsie une action sédative des plus évidentes.

### **L'anaphylaxie comme procédé de diagnostic. —**

Les auteurs ne se sont pas bornés à expliquer par l'anaphylaxie les symptômes rencontrés dans certains états pathologiques, ils ont encore tenté d'appliquer ces données au diagnostic de certaines affections.

On conçoit, en effet, que l'agent causal de certaines maladies soit susceptible dans quelques cas de sensibiliser l'individu malade.

Il est possible alors de mettre en évidence l'existence d'une telle hypersensibilisation en déchainant des accidents anaphylactiques à l'aide de substances identiques au produit sensibilisant.

---

(1) *Gozony et Wiesinger. Orvosi Hetilap. 1909.*

L'épreuve peut être faite suivant deux procédés :

Ou bien, on inocule au sujet malade supposé sensibilisé, un antigène correspondant au produit sensibilisant et on voit survenir des manifestations réactionnelles plus ou moins importantes : on réalise ainsi l'anaphylaxie active chez l'homme.

Ou bien, on injecte du sérum provenant du sujet sensibilisé à un cobaye et on introduit le lendemain dans l'organisme de cet animal, l'antigène correspondant au produit sensibilisant : on utilise de la sorte l'anaphylaxie passive.

Nous ne voulons pas entrer dans les détails de cette question, les résultats ne sont d'ailleurs pas assez importants pour qu'on doive les exposer en détail. Seules les réactions vis-à-vis de la tuberculine et de la maléine sont employées. Nous en parlerons dans le chapitre suivant.

**Applications à la médecine légale.** — Enfin en dernier lieu, l'anaphylaxie a trouvé encore des applications dans les recherches biologiques et notamment dans l'identification de certaines substances telles que les taches de sang, les viandes, voire les microbes.

Comme nous possédons pour l'identification des microbes, outre les procédés de culture, et des méthodes biologiques d'une exécution beaucoup plus facile que l'épreuve anaphylactique, cette méthode n'est guère utilisée.

Il n'en est pas de même quand il s'agit d'identifier des albumines comme les taches de sang et les viandes. En effet, ces albumines peuvent avoir été altérées de telle façon par les agents physiques ou chimiques qu'elles ne se prêtent plus aux identifications par les procédés biologiques habituels.

L'anaphylaxie dans ces conditions peut rendre de très précieux services vu qu'une quantité infinitésimale de ces albumines suffit pour permettre aisément leur identification.



Cette méthode fut d'abord préconisée par Thomsen (1). Nous nous en sommes également déjà servi pour des identifications. Dans ce but, on inocule à des cobayes normaux n'ayant jamais servi et ne provenant pas de femelles hypersensibles, une petite quantité de la macération de la substance à identifier. Une quinzaine de jours après l'injection préparatoire, on leur inocule l'un ou l'autre sérum connu suivant les présomptions. Le sérum qui provoque une réaction forte (mortelle de préférence) indique la nature du produit inoculé lors de la sensibilisation. Il vaut mieux sensibiliser toute une série d'animaux et leur réinjecter des sérums différents que d'anaphylactiser deux ou trois animaux et de leur réinjecter successivement divers sérums jusqu'à obtenir avec l'un ou l'autre un choc grave. En effet, l'anti-anaphylaxie est moins spécifique que l'anaphylaxie et on peut obtenir une certaine désensibilisation avec les sérums hétérogènes.

En appliquant cette méthode, on doit se rappeler que des doses infinitésimales peuvent hypersensibiliser et qu'il faut donc se servir d'instruments ne renfermant pas trace de sérum. Nous inoculons la substance à identifier (injection hypersensibilisante) avec des pipettes de Pasteur, après avoir incisé la peau avec des instruments flambés(2).

Telles sont les principales applications de l'anaphylaxie.

Il nous reste encore un mot à dire sur la nature de cette réaction. D'après les explications données, on a l'impression que cette réaction constitue bien le contraire de l'immunité et qu'elle nous est essentiellement nuisible.

Il n'en est cependant pas ainsi dans la pratique, vu que grâce à l'hypersensibilité, l'organisme est à même de percevoir d'emblée les contaminations microbiennes les plus minimales et de mettre en conséquence d'emblée tous ses facteurs de défense en activité.

---

(1) *Thomsen*. Commun. del'Institut. séroth. de l'État danois, vol. 3, 1909.

(2) *Bruynoghe*. Arch. internat. de méd. légale, vol. IV, 1913.

Les maladies résultent de l'infection de notre organisme par des microbes pathogènes. Cette infection n'est toutefois pas à considérer comme une simple contamination de notre organisme mais plutôt comme une véritable lutte entre l'organisme et les microbes, lutte dans laquelle les microbes prennent le dessus. L'issue de cette lutte dépend, comme nous l'avons vu, de la résistance de l'organisme, de la virulence et du nombre des microbes infectants.

Si maintenant notre organisme, par suite de son hypersensibilité, perçoit la contamination et l'infection qui peut en résulter, dès que quelques éléments isolés sont pénétrés dans son économie, il se trouve évidemment dans de meilleures conditions de défense que celui qui ne se défend contre l'infection que tardivement, quand la contamination et l'infection sont en quelque sorte déjà massives.

Voici un exemple instructif de l'utilité de cette hypersensibilité. Il est tiré de la résistance comparée des blancs et des nègres à la tuberculose.

Dans nos pays, tout le monde est exposé à la tuberculose et de ce fait tout le monde peut avoir à lutter contre cette infection. Il en résulte que tout le monde s'hypersensibilise jusqu'à un certain point contre ce microbe et ses produits (tuberculine).

Dans les pays où la tuberculose ne règne pas, — c'était notamment le cas dans les régions tropicales avant l'arrivée des blancs — les personnes n'ont pour ainsi dire aucune sensibilité pour la tuberculine et on peut leur injecter des doses que personne chez nous ne saurait tolérer sans manifestations réactionnelles plus ou moins graves.

Or, l'observation a établi que les nègres, donc les personnes n'ayant aucune hypersensibilité pour la tuberculine, quand ils se trouvent exposés à la contagion tuberculeuse, contractent la tuberculose beaucoup plus facilement que les Européens.

---

## CHAPITRE X.

# LES RÉACTIONS A LA TUBERCULINE ET A LA LUÉTINE.

### Sommaire du chapitre X.

- 1° L'épreuve de Koch.
- 2° Les cutiréactions.
- 3° L'ophtalmoréaction.
- 4° Réactions locales dans les autres affections.
  - a) typhus.
  - b) syphilis.

Toute infection produit dans notre organisme des substances nouvelles plus ou moins spécifiques dont la recherche peut être utilisée pour établir le diagnostic. Nous nous sommes longuement étendu sur ces questions dans les chapitres précédents. Il reste encore à exposer les réactions basées sur l'hypersensibilisation éventuelle de l'organisme malade. On rapproche assez volontiers ces réactions des manifestations anaphylactiques parce qu'elles sont l'expression ou l'indice d'une sensibilité exagérée.

Ce rapprochement est fondé. Toutefois, on ne doit pas pour cela considérer ces réactions comme nuisibles. D'ailleurs comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'anaphylaxie est dans son essence plutôt un phénomène favorable.

L'organisme qui a pris contact intimement avec certaines substances étrangères, microbes ou produits inoffensifs tels que les sérums, devient hypersensible, c'est-à-dire se met dans l'état voulu pour percevoir l'introduction d'une trace de ces substances et pour en opérer d'emblée la destruction ou la neutralisation. Si cette seconde inoculation est massive, l'organisme risque fort de succomber sous l'influence des manifestations réactionnelles.

Par contre, s'agit-il d'une dose plus modérée, par cette réaction, les substances introduites subissent une neutralisation et une destruction quasi immédiates.

Par son hypersensibilisation l'organisme perçoit l'antigène, et dans les mêmes conditions, les germes infectieux aux doses les plus infimes pour immédiatement réagir et en assurer ainsi la destruction.

On peut utiliser l'examen de la sensibilité de l'organisme dans un but de diagnostic et à ce sujet il y a lieu de distinguer les réactions générales et les réactions locales ou tissulaires.

**1° L'épreuve à la tuberculine de Koch.** — Quand on injecte sous la peau d'un individu tuberculeux, une dose de tuberculine (T.A.K.) oscillant entre 1/10 de milligramme et deux milligrammes (1), on observe un certain nombre de phénomènes, pouvant se classer en trois chefs ainsi que nous l'avons indiqué en parlant de la tuberculine comme vaccin.

Il se produit à l'endroit de la piqûre une réaction qui commence quelques heures après l'injection et dure de 2 à 3 jours.

Elle consiste en rougeur, gonflement et douleur. Son intensité et sa durée dépendent de la dose et de la réceptivité du sujet.

Sous l'influence de la tuberculine, les symptômes qui sont sous la dépendance du foyer tuberculeux s'exagèrent. C'est ainsi que dans la tuberculose pulmonaire, la toux et l'expectoration augmentent; dans la tuberculose vésicale, les mictions deviennent plus fréquentes et plus douloureuses; dans la tuberculose osseuse et articulaire, les douleurs deviennent plus vives, etc. D'autres fois, des symptômes nouveaux viennent s'ajouter à ceux existant déjà;

---

(1) En médecine vétérinaire où l'épreuve de Koch est aussi fort employée, on inocule aux bovidés 0,5 cm<sup>3</sup> de tuberculine et l'on considère comme réaction positive les élévations thermiques dépassant 1 1/2 degré.

enfin, il arrive que des foyers latents se révèlent par des phénomènes divers permettant de localiser la tuberculose dans les organes où on ne la soupçonnait pas.

Quand les foyers tuberculeux sont accessibles à la vue, on constate que l'injection de tuberculine augmente leur hyperémie et leur sécrétion.

Outre les manifestations décrites, on observe encore un certain nombre de phénomènes généraux dont les plus importants sont la fièvre, la céphalalgie, le malaise, la courbature, le manque d'appétit.

Pour pouvoir juger exactement l'intensité de la réaction thermique, on prend d'abord durant 2 à 3 jours la température du malade suspect (5 fois par jour). On lui injecte ensuite une dose de tuberculine variable suivant les cas.

I. Le sujet est fort suspect de tuberculose. Dans ces cas, on inocule une faible dose 1/10 de milligramme, par exemple. Si les manifestations réactionnelles se produisent, elles ne seront ni trop intenses ni trop durables et elles seront d'autant plus significatives que la dose administrée est plus réduite.

II. Le sujet est peu suspect de tuberculose. Dans ces conditions, plutôt que de commencer avec les toutes petites doses et de les augmenter progressivement, on utilise d'emblée des doses suffisantes 1/2 ou 1 milligr. pour obtenir des indications précises sur la nature de la maladie.

Quand un sujet doit-il être considéré comme réagissant ? Suffit-il qu'il offre, à l'endroit de la piqure, un petit gonflement accompagné d'une ascension thermique de quelques dixièmes de degrés, ou est-il nécessaire qu'il présente de la réaction locale marquée, et une fièvre de un ou plusieurs degrés ?

Il est à remarquer que les phénomènes locaux (endroit de l'inoculation) et généraux ne sont pas particuliers aux poisons tuberculeux, mais qu'ils sont propres à tous les poisons microbiens injectés sous la peau. Les phénomènes

dans les foyers sont par contre plus spécifiques, et dès qu'ils existent, les autres manifestations étant même très réduites, on peut considérer l'épreuve comme positive.

L'épreuve à la maléine est en tout point semblable à la réaction de Koch. La dose à inoculer aux animaux varie suivant la provenance de la maléine (0,3 cm<sup>3</sup> de celle (non diluée) de l'Institut Pasteur de Paris).

Cette épreuve de Koch produit parfois des manifestations réactionnelles trop violentes et de ce fait est un peu redoutée par le médecin. En effet, la réaction locale peut dans certains cas mobiliser des bacilles, et en les faisant pénétrer dans la circulation, produire des granulies. C'est pour éviter à coup sûr ces accidents qu'on a cherché à tirer profit des réactions tégumentaires vis-à-vis de la tuberculine.

**2° Les cutiréactions.** — von Pirquet (1) fut le premier à pratiquer la cutiréaction chez les tuberculeux.

Ses recherches sur la variolisation lui avaient montré la relation intime qui existe entre l'immunité et la réaction cutanée, soit dans ce cas, l'apparition de la pustule vaccinale. Chez les personnes non vaccinées, celle-ci apparaît après une période d'incubation de 4 à 5 jours, pendant laquelle l'organisme produit les anticorps nécessaires pour opérer avec le vaccin inoculé, la réaction cutanée bien connue.

Mais, si les personnes inoculées ont déjà subi antérieurement la vaccination, les revaccinations sont suivies d'une réaction immédiate ou accélérée suivant que l'anticorps indispensable est encore dans le sang ou doit se reformer.

---

(1) von Pirquet. Ueber lokale Tuberculin reaktionen. Handb. der Technik d. Immunitätsf. Jena. 1910.



En appliquant de la tuberculine par scarification sur la peau des tuberculeux, von Pirquet put produire dans presque la totalité des cas une réaction locale d'intensité variable.

Dans les quarante-huit heures, qui suivent l'inoculation de la tuberculine, il se forme, à l'endroit des scarifications, une papule plus ou moins évidente, surtout perceptible au palper et qui passe du rouge clair au rouge sombre en prenant parfois l'aspect d'une vésico-papule.

Pour pratiquer la cutiréaction, on désinfecte à l'alcool ou l'éther la peau du bras et on met une goutte de tuberculine de Koch concentrée sur la peau préalablement scarifiée.

Pour éviter de confondre la réaction traumatique (suivant immédiatement pour ainsi dire le trauma et fort passagère) avec celle produite par la tuberculine, il est utile de laisser une scarification telle quelle, sans y déposer de la tuberculine et en y évitant l'introduction de celle-ci.

Quelle est la spécificité de cette réaction ? D'abord, nous ferons remarquer que cette réaction ne se produit pas quand on dépose sur les scarifications du bouillon ordinaire ou condensé par évaporation, tel qu'il se trouve dans la tuberculine de Koch. La cutiréaction ne se présente que lorsqu'on emploie du bouillon condensé dans lequel il y a un développement du bacille de Koch, en d'autres mots de la tuberculine.

Toutefois, nous devons admettre que cette réaction n'indique pas toujours une tuberculose active et c'est pour ce motif qu'elle ne convient pas comme procédé de diagnostic chez l'adulte. Elle est fréquemment positive chez des personnes qui ne présentent aucune manifestation clinique d'une tuberculose active.

Dans les premières années de la vie, elle aurait une signification plus importante et elle pourrait être avantageusement employée pour établir le diagnostic de la tuber-



Cutiréaction positive à la tuberculine  
(scarification inférieure)



Cutiréaction négative à la tuberculine



culose. Toutefois, on ne peut pas oublier que dans les cas de tuberculose très avancée, surtout chez les malades cachectiques, elle est assez fréquemment négative. Dans ces cas, l'épreuve de Koch et l'ophtalmoréaction sont aussi le plus souvent négatives. Ces faits viennent en quelque sorte confirmer la nature utilitaire de l'hypersensibilité, puisqu'elle est l'apanage des tuberculeux encore plus ou moins valides.

D'autres méthodes basées sur le même principe ont été proposées. Ce sont la dermo-réaction (1) et l'intradermo-réaction (2). Au point de vue du diagnostic, elles ont sensiblement la même valeur que la cutiréaction.

Pour pratiquer la dermo-réaction, on emploie une pommade constituée d'un mélange à parties égales de lanoline et de tuberculine de Koch : on en étale 1 à 2 grammes sur une petite étendue de la peau de la poitrine ou du ventre en la faisant pénétrer par friction. Au bout de 24 heures, il se produit chez les tuberculeux, une réaction locale d'intensité variable constituée d'une éruption papuleuse plus ou moins importante accompagnée dans certains cas de prurit. Quelquefois les papules se transforment en vésico-pustules.

L'intradermo-réaction recommandée par Mantoux consiste à injecter dans le derme une goutte soit 1/20 de centimètre cube d'une tuberculine fortement diluée par exemple 1 : 5000. Chez les personnes atteintes de tuberculose, il se produit au bout de 12 heures une infiltration œdémateuse de la peau entourée d'une aréole d'érythème.

Lorsque la tuberculine, au lieu d'être introduite dans l'épaisseur du derme, est injectée sous la peau, tel que cela se fait quand on pratique l'épreuve de Koch, la réaction locale a encore une certaine importance pour dépister la tuberculose.

---

(1) *Moro*. Handbuch d. path. Mikroorg. vol. V, p. 577.

(2) *Mantoux*. Presse médic. 1910.

**3° L'Ophthalmo-réaction.** Calmette(1) et Wolff-Eisner(2) ont démontré que chez les personnes tuberculeuses, la conjonctive est très sensible à la tuberculine et qu'il suffit d'instiller une goutte de celle-ci dans le cul-de-sac conjonctival pour provoquer une réaction plus ou moins évidente.

Tantôt, il se produit un gonflement de la conjonctive palpébrale avec un certain degré de tuméfaction de la caroncule.

D'autres fois, l'œdème est plus marqué et il envahit la cornée au point de former un chémosis; dans ce cas il y a des sécrétions abondantes, quelquefois même un peu purulentes.

Vu la gravité de certaines réactions, il est évident que cette épreuve ne peut être pratiquée ni chez les vieilles personnes ni chez celles présentant une lésion oculaire quelconque.

Pour l'ophthalmo-réaction, on n'utilise jamais la tuberculine brute qui doit à la glycérine des propriétés irritantes. Calmette recommande la tuberculine sèche précipitée par l'alcool, en solution à 1 p. c.

Chez les individus normaux, ces instillations ne produisent aucune réaction, tout au plus une sensation très passagère de picotement; il n'y a ni congestion, ni œdème, ni larmolement. Les manifestations réactionnelles ne se présentent que chez les personnes atteintes de tuberculose active. D'après Calmette, elle est négative chez les tuberculeux guéris et elle peut être utilisée pour le diagnostic aussi bien chez les adultes que chez les enfants.

Cependant, on ne peut ignorer que si elle est répétée elle peut perdre sa spécificité.

---

(1) Calmette. Semaine méd. 1907.

(2) Wolff-Eisner. Ophtamo und Kutandiagnose des Tuberculose 1908. Würzburg.

En effet, une première instillation peut produire localement une hypersensibilité et dans ces conditions la seconde introduction peut être suivie d'une réaction dépourvue de spécificité, ou au moins n'indiquant pas une infection tuberculeuse (1).

Quand on désire refaire l'épreuve de l'ophtalmo-réaction, il faut instiller la tuberculine au second essai dans l'autre œil. L'hypersensibilisation locale provenant des instillations est contestée par certains auteurs; toutefois, les recherches expérimentales de Leber (2) et la discordance dans les résultats de cette épreuve, suivant qu'on introduit la tuberculine dans le même œil ou non, indiquent qu'elle doit sans aucun doute se produire. Si l'on veut donc garder à l'épreuve sa signification au point de vue du diagnostic, il est indiqué de tenir compte de cette sensibilisation locale.

Les autres muqueuses peuvent acquérir aussi une certaine hypersensibilité pour la tuberculine au point que certains auteurs ont proposé d'en tirer profit comme procédé de diagnostic. La plus pratique est la rhino-réaction de Lafite, Dupont et Molinier (3).

Elle consiste à introduire dans l'une des fosses nasales un tampon imprégné d'une solution de tuberculine à 1 p. c. Après 1/4 heure de contact, le tampon est retiré. Chez les tuberculeux, il se produit dans les vingt heures qui suivent cette application, une congestion assez marquée de cette muqueuse, accompagnée d'une sécrétion nasale exagérée.

**4° Réactions locales dans les autres affections.**— Dans la suite on a examiné la sensibilité des téguments au cours de certaines autres affections.

---

(1) *Roger Dufour*. Sur un point particulier de l'oculo-réaction : Oculo-réactions en série chez le même Individu. *Rev. méd. de la Suisse* **nom.** 1908.

(2) *Leber*. *Arch. f. Ophtalmologie*. Bd. LXXIII.

(3) *Lafite, Dupont et Molinier*. *Handb. d. p. Mikroorg.* vol. 5, p. 584.



**Typhus.** — En 1907, Chantemesse (1) décrit l'ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde. D'après ce savant, l'instillation de culture typhique stérilisée dans le cul-de-sac conjonctival produit chez les typhiques des manifestations réactionnelles caractéristiques alors que chez les personnes normales, elle ne provoque pas trace de réaction. Ces faits ont été contrôlés par Kraus, Lusenberger, Russ et d'autres savants.

De leurs recherches, il résulte qu'en réalité il existe assez fréquemment, dans les conditions précitées, une sensibilité spéciale pour l'antigène typhique; cependant, cette réaction n'a ni la spécificité ni la constance voulues pour qu'on puisse s'en servir comme procédé de diagnostic. On peut faire la même remarque pour la cutiréaction préconisée par Wolff-Eisner (2).

D'ailleurs, on peut obtenir chez certains typhiques des réactions cutanées avec les produits les plus variés. Les fièvres éruptives peuvent complètement modifier la réceptivité des téguments; la fièvre typhoïde augmente la sensibilité cutanée tandis que la rougeole la diminue. Ainsi, les enfants atteints de tuberculose et fournissant une cutiréaction nettement positive, perdent au cours de la rougeole leur hypersensibilité cutanée pour la tuberculine.

Signalons encore à titre de renseignement, l'épreuve de la cutiréaction au cours de la morve (3) de la sporotrichose (4), de la gonococcie (5) et d'autres affections. Si elles n'ont pas la valeur d'un procédé de diagnostic, elles démontrent toutefois que des modifications dans les tégu-

---

(1) Chantemesse. Acad. de méd. de Paris. 1907.

(2) Wolff-Eisner, cité plus haut.

(3) Putzeys et Stienon. La cutiréaction et l'ophtalmo réaction à la malleine, C. R. Soc. de Biol. T. LXIII, 1907.

(4) De Beurmann et Gougerot. Bull. de la soc. de med. des hop. de Paris, 16 juillet 1909.

(5) Bruck. Handb. der path. Mikroorg. vol. 4, p. 729.

ments survenant au cours des infections sont plus générales que l'on croit au premier abord.

**Syphilis.** — Dernièrement, Noguchi (1) a démontré des changements analogues chez certains syphilitiques. Divers auteurs avaient essayé sans succès de produire une cuti-réaction chez les vérolés en leur inoculant dans le derme de l'extrait spécifique. Noguchi en utilisant un extrait préparé de cultures pures de spirochètes de la syphilis, la luétine, obtint des résultats plus heureux.

Il n'observa pas de réactions générales chez les examinés, à part une très légère élévation thermique. La réaction locale est variable.

Tantôt elle se présente sous forme d'une papule large de 5 à 10 millimètres et entourée d'une aréole rouge. Elle apparaît environ vingt-quatre heures après l'injection intradermique de la luétine (1/20 de cm<sup>3</sup>). Les dimensions et l'intensité de l'induration augmentent durant les 3 à 4 jours suivants; puis les manifestations réactionnelles rétrocedent pour disparaître complètement huit à dix jours après l'épreuve. On observe surtout cette forme de réaction chez les syphilitiques de la période secondaire.

D'autres fois, la réaction locale est pustuleuse. Le début ressemble à la variété précédente. La papule formée se transforme ensuite progressivement en une vésicule contenant d'abord du liquide légèrement opalescent qui devient dans la suite plus ou moins complètement purulent. Cette vésicule ne tarde pas à s'ouvrir. Son fond se recouvre d'une croûte qui tombe au bout de quelques jours.

Noguchi a observé cette forme de réaction dans les cas de syphilis tertiaire et chez certains secondaires, surtout chez les traités.

Enfin, dans certains cas, la réaction revêt la forme torpide. L'inoculation semble n'entraîner aucune manifesta-

---

(1) *Noguchi*. A cutaneous reaction in syphilis *Studies from the Rockefeller Institute* vol. XIV, 1912.

tion réactionnelle locale. Toutefois, une dizaine de jours après l'épreuve, il se produit une petite papule dont l'évolution est en tout point semblable à celle décrite ci-dessus. Ces réactions furent observées dans quelques cas de syphilis primaire et chez certains secondaires.

D'après le même auteur, la lésion est sans effet sur les personnes normales : au bout de vingt-quatre heures, il apparaît à l'endroit de l'inoculation, une légère rougeur qui disparaît très rapidement et qui ne provoque pas trace d'induration.

Comme on pourra le constater dans le tableau emprunté à Noguchi, la cutanéation n'est pas positive chez tous les syphilitiques. Elle l'est très rarement dans la syphilis primaire et secondaire, chez les syphilitiques héréditaires et tertiaires elle serait par contre très fréquente.

Nature des maladies	Nombre examiné	cutanéation	
		+	-
Normaux	146		146
Syphilitiques de la première période	5	1	4
Syphilitiques de la seconde période avec manifestations	13	3	10
Syphilitiques de la seconde période sans manifestations	37	26	11
Tertiaires avec symptômes	27	27	0
Tertiaires sans symptômes	32	30	2
Héréditaires	23	22	1
Syphilis cérébro-spinale	10	5	5

En conséquence, cette réaction ne semble avoir de la valeur que pour autant qu'elle est positive. Un résultat négatif ne permet aucune conclusion.

L'avenir nous apprendra la vraie portée de cette épreuve pour dépister la syphilis. La proportion élevée de réactions positives chez les syphilitiques tertiaires et héréditaires indique l'utilité de la cutiréaction, nous semble-t-il, comme procédé de diagnostic dans les cas précités. Disons toutefois que d'après certains auteurs, le pour cent de réactions négatives, serait plus considérable que celui indiqué dans la statistique de Noguchi.

---







<b>D.</b>		Hémoglobininurie paroxystique	189
Désensibilisation	145	Hémolysines	188
Dermo-réaction	275	Hémotoxines	106
Déviatiou de l'alexine	206	Hépatu-lysines	205
Dialyse	237	Hétéro-agglutinines	158
Dossage des agglutinines	149	Hétéro-lysines	188
» » hémolysines	194	Hypersensibilité	248
» » précipitines	179	<b>I.</b>	
» du sérum antidiphthérique	86	Identification du sang	185, 210, 267
» » antitétanique	95	» de la viande	187-267
Dysenterie	155	» des cultures	151
<b>E.</b>		Idiosyncrasies	265
Echinococcose	265	Immunité	3
Eclampsie	265	Immunité naturelle	3
« Endstück »	198-254	» héréditaire	3
Endotoxines	126	» artificielle ou acquise	6
Épreuve de Koch	271	Indice phagocytaire	137
Épreuve à la maléine	273	Indice opsonique	139
Épididymite	70	Infection puerpérale	142
Érysipèle	142	Intoxication par peptones	253
Érythème marginé	261	Intra-dermo-réaction	275
Étalonnage des vaccins	39	Iso-agglutinines	160
Étiologie	1	Iso-lysines	189
Euglobulines	182	<b>K.</b>	
<b>F.</b>		Kyste hydatique	212
Fièvre des foin8	115-265	<b>L.</b>	
Fièvre de Malte	150-155	Lèpre	216
Fièvre typhoïde	155, 172, 211	Leucocidine	101
Fièvre paratyphoïde	155	Leucotoxine	204
Fièvre récurrente	217	Lipo-vaccin	38
Framboesia	217	Lymphé glycerinée	12
Furonculose	65	<b>M.</b>	
<b>G.</b>		Maladie du sérum	259
Gangrène gazeuse	98	Malaria	217
Globuline	197	Meiostagmine-réaction	228
Gourme	142	Méningite cérébro-spinale	144, 174, 209, 211
Grippe	72, 143, 156	Méningite pneumococcique	143
Grouperuents sanguins	162	Méthode d'Erlich	86
Grossesse	236	» de Roux	88
<b>H.</b>		» de Römer	89
Helmenthiases	236	» de Stern	221
Hémo-agglutinines	158		

Méthode de Bauer	222	Précipito-diagnostic d'Ascoli	175
» de Hecht	223	Précipito-réaction de Porges	226
» de Noguchi	223	Précipito-réaction de Meinecke	227
» de von Dungern	223	Prédisposition	4
» de Wechselmann	224	Préparation des agglutinines	149
» de Karvonen	224	Préparation des précipitines	176
» de la dialyse	237	Préparation des hémolysines	192
« Mittelstück »	198-254	Prostatites	70
Modification de Brand	203		
Morve	150, 173, 273		
	<b>N.</b>		
Nephrotoxine	205		
Ninhydrine	239-243		
Numération sanguine	40		
	<b>O.</b>		
Ophtalmo-réaction	276		
Ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde	278		
Opsonines	133		
Ostéomyélite	68		
	<b>P.</b>		
Pasteurelloses	29		
Péritumonie	16		
Peste bovine	18		
Peste porcine	20		
Peptone	72-253		
Période préanaphylactique	249		
Phagocytose	132		
Phalline	118		
Phénomène de Pfeiffer	123		
Phénomène d'Arthus	248		
Phrynolysine	108		
Pneumonie	72-143		
Pollen	115		
Pollantine	116		
Pollaccine	118		
Poliomyélite	26		
Porteurs de germes	1		
Précipitines	169		
Précipitines microbiennes	170		
Précipitoïdes	171		
Précipito-réaction de Vincent et Bellot	174		
		<b>R.</b>	
		Rage	22
		Réaction d'Abderhalden	232
		» d'Ascoli	175
		» de Bordet-Gengou	206
		» de Bauer	222
		» de biuret	238
		» de Hecht	223
		» de Karvonen	224
		» de Klausner	226
		» de Koch	271
		» à la luétine	279
		» de Meinicke	227
		» de Noguchi	223
		» à la ninhydrine	239-243
		» paradoxale	258
		» de Porges	226
		» à la tuberculine	270
		» de Stern	221
		» de Van Deen	185
		» de Vincent et Bellot	174
		» de von Dungern	223
		» de Wassermann	212
		» de Weil-Félix	158
		» de Wechselmann	224
		» de Widai	154
		Rhino-réaction	279
		Ricine	115
		Rougeole	14, 156, 218
		Rouget de porc	33
		<b>S.</b>	
		« Seitekettentheorie »	7
		Sérines	182
		Sérothérapie	8
		Sérum antidiphtérique	83

Sérum antitétanique	94	Toxine diphtérique	80
Sérum antibotulique	97	Toxine tétanique	91
» anti-gangreneux	98	Toxoides	78
» anti-perfringens	99	Toxones	82
» anti-vibrion septique	99	Trachome	74
» anti-œdematiens	99	Trypanosomiase	160
» antivenimeux	111	Tuberculose	211
Sérums bactériolytiques	119	Tuberculine	57-270
Sérum anticholérique	129	Typhus 33, 131, 155, 172, 211, 278	
» antityphique	131	Typhus exanthématique	158
» antidysentérique	132	<b>U.</b>	
» antistreptococcique	141	Ulcère serpigneux	144
» antipneumococcique	142	Urticaire	261
» antiméningococcique	144-257	<b>V.</b>	
» antis pesteux	147	Vaccination antityphique	34
» spermatolytique	204	» antidysentérique	44
» leucocyttique	204	» anticholérique	46
Séro-vaccination	32	» antipesteuse	49
Septicémies	155	» antidiphtérique	51
Stkeptophylaxie	256	» contre la variole	10
Sporotrichose	211	Vaccin bacillaire	36
Spermatoxine	204	Vaccin polyvalent	37
Stalagmomètre	229	Vaccinothérapie antityphique	43
Staphylolysine	101	» antituberculeuse	57
Stomatite aphteuse	21	» antistaphylococciq.	64
Stock-vaccin	64	» antigonococcique	68
Substance sensibilisatrice	191	» antistreptococcique	71
Substitution	202	» antipneumococcique	71
Sycosis	68	» dans la coqueluche	73
<b>T.</b>		Venin de serpent	109, 168, 200
Tachyphylaxie	256	Venin de scorpion	111
Tauruman	55	Venin des abeilles	111
Technique de Wricht	137	Virulence des microbes	2-105
Théorie des chainons latéraux	5	Virus fixe	22
Thermo-précipito-réaction	175	Vulvites	70
Toxines	76	<b>W.</b>	
Toxine botulique	97	Wassermann	212

## TABLE DES MATIÈRES.

PRÉFACE . . . . .	I
Chap. I : Aperçu général sur l'immunité . . . . .	1 à 9
L'étiologie des maladies . . . . .	1
Immunité . . . . .	3
Immunité naturelle . . . . .	3
Immunité artificielle ou acquise . . . . .	6
Chap. II : Les vaccinations . . . . .	10 à 74
I. Vaccination contre les maladies à virus . . . . .	10 à 27
1) Vaccination antivariolique . . . . .	10
»                   »           Technique . . . . .	13
2) Immunisation contre les maladies à virus des animaux . . . . .	16
Péripleumonie des bovidés . . . . .	16
Peste bovine . . . . .	18
Peste porcine . . . . .	20
Stomatite aphteuse . . . . .	21
3) Immunisation contre la rage . . . . .	22
4) Poliomyélite . . . . .	26
II. Vaccination contre les maladies microbiennes . . . . .	27 à 53
1° Vaccination préventive chez les animaux. . . . .	29
Pasteurelloses . . . . .	29
Charbon bactérien . . . . .	30
Rouget de porc . . . . .	33
2° Vaccination antityphique . . . . .	34
Vaccins bacillaires. . . . .	36
Autolysats . . . . .	38
Technique . . . . .	39
3° Vaccination antidysentérique . . . . .	44

4° Vaccination anticholérique . . . . .	46
5° Vaccination antipesteuse . . . . .	49
6° Vaccination antidiphthérique . . . . .	51
III. Vaccinothérapie . . . . .	53 à 74
1° Vaccination contre la tuberculose . . . . .	54
Vaccination préventive . . . . .	54
Vaccinothérapie . . . . .	57
2° Vaccinothérapie antistaphylococcique . . . . .	64
3° Vaccinothérapie antigonococcique . . . . .	68
4° Vaccinothérapie antistreptococcique et anti- pneumococcique . . . . .	71
5° Vaccinothérapie dans la coqueluche . . . . .	73
Chap. III : La sérothérapie . . . . .	75 à 147
I. Sérums antitoxiques . . . . .	75 à 119
A. Toxines microbiennes . . . . .	75
1° Toxine diphtérique et sérum antidiphthérique . . . . .	80
Préparation de la toxine . . . . .	80
Préparation du sérum . . . . .	83
Contrôle . . . . .	85
Méthode d'Ehrlich . . . . .	86
Méthode de Roux . . . . .	88
Méthode de Römer . . . . .	89
Indications et doses . . . . .	90
2° Toxine tétanique et sérum antitétanique . . . . .	91
Préparation de la toxine . . . . .	91
Préparation du sérum et dosage . . . . .	94
Indications . . . . .	96
3° Toxine botulique et sérum antibotulique . . . . .	97
4° La gangrène gazeuse et les sérums anti-gan- greneux . . . . .	98
5° Leucocidine et staphylolysine et anti-leuco- cidine et anti-staphylolysine . . . . .	101
6° Aggressines et anti-aggressines . . . . .	104

B. Toxines du règne animal.	106
Hémotoxines simples	108
Hémotoxines complexes	109
Le sérum antivénimeux.	111
C. Les toxines du règne végétal et leurs sérums antitoxiques	116
II. Les sérums bactériolytiques	119 à 132
Bactériolysines	119
Anti-endotoxines	126
1) Le sérum anticholérique.	129
2) Le sérum antityphique	131
3) Le sérum antidysentérique	132
III. Les sérums favorisant la phagocytose	132 à 147
Les opsonines	133
»     »     Technique de Wright	137
Les Bactériotropines	139
1) Le sérum antistreptococcique.	141
2) Le sérum antipneumococcique	142
3) Le sérum antiméningococcique	144
4) Le sérum antipesteux	147
Chap. IV : Les agglutinines	148 à 168
A) Agglutinines microbiennes	148
Préparation des agglutinines et dosage	149
Identification des cultures par l'agglutination	151
Réaction de Widal	154
B) Hémo-agglutinines	158
Hétéro-agglutinines	158
Auto-agglutinines	159
Iso-agglutinines	160
Chap. V : Les Précipitines	169 à 187
A) Précipitines microbiennes	170
Considérations générales	170



Applications . . . . .	172
Précipito-réaction de Vincent et Bellot . . . . .	174
Thermoprécipito-réaction . . . . .	175
B) Précipitines pour les substances albumineuses	
d'origine animale . . . . .	176
Préparation des précipitines . . . . .	176
Dosage des précipitines. . . . .	179
Mode d'action . . . . .	180
Applications à la médecine légale. . . . .	184
Identification du sang . . . . .	185
Identification de la viande . . . . .	187
Chap. VI : Hémolysines . . . . .	188 à 205
Hémolysines . . . . .	188
Considérations générales . . . . .	188
Préparation des hémolysines. . . . .	192
Dosage des hémolysines . . . . .	194
Alexine . . . . .	196
Propriétés de l'alexine . . . . .	196
Constitution de l'alexine . . . . .	197
Substitution des éléments . . . . .	202
Origine de l'alexine . . . . .	203
Substances dites de « Brand » . . . . .	203
Cytotoxines . . . . .	203
Spermatoxine . . . . .	204
Leucotoxine . . . . .	204
Hépto- et néphrotoxine . . . . .	205
Chap. VII : La déviation de l'alexine . . . . .	206-231
Notions générales . . . . .	206
Applications . . . . .	209
I. Détermination de l'antigène . . . . .	209
II. Recherche de l'anticorps déviant l'alexine . . . . .	211
Réaction de Wassermann . . . . .	212
Technique fondamentale . . . . .	212

Antigène . . . . .	214
Sérum . . . . .	217
Valeur de la réaction . . . . .	218
Dosage de la réaction . . . . .	219
Méthodes simplifiées . . . . .	221
a) Méthode de Stern . . . . .	221
b) Méthode de Bauer . . . . .	222
c) Méthode de Hecht . . . . .	223
d) Méthode de Noguchi . . . . .	223
e) Méthode de Von Dugern . . . . .	223
f) Méthode de Wechselsmann . . . . .	224
g) Méthode de Karvonen . . . . .	224
Méthodes basées sur la précipitation . . . . .	226
1° La réaction de Klausner . . . . .	226
2° La précipito-réaction de Porges . . . . .	226
3° La précipito-réaction de Meinicke . . . . .	227
4° La meiostagmine-réaction . . . . .	228
Chap. VIII : La réaction d'Abderhalden . . . . .	232-245
Considérations générales . . . . .	232
Application . . . . .	236
Méthode de la dialyse . . . . .	237
Préparation de l'antigène . . . . .	240
Le sérum . . . . .	241
Technique de la réaction . . . . .	242
Méthode optique . . . . .	245
Chap. IX : L'anaphylaxie . . . . .	246-269
Notions générales . . . . .	246
Théories sur la genèse de l'hypersensibilité . . . . .	252
L'anti-anaphylaxie . . . . .	255
Applications . . . . .	257
L'anaphylaxie au cours de la préparation des sérum . . . . .	257
La maladie du sérum . . . . .	259
Pathogénèse de certains accidents . . . . .	265

L'anaphylaxie comme procédé de diagnostic	266
Applications à la médecine légale.	267
Chap. X : Les réactions à la tuberculine et à la luétine	270-281
1° L'épreuve de Koch	271
2° Les cuti-réactions	273
3° L'ophtalmo-réaction	276
4° Les réactions locales dans les autres affec- tions	277
Typhus	278
Syphilis	279
Table alphabétique des matières	283
Table analytique des matières.	287

---





COUNTWAY LIBRARY



HC 2VMJ H



